REDAKCJA NAUKOWA
Małgorzata Berezińska
Anna Wiktorowska-Owczarek

FARMAKOLOGIA W ZADANIACH

FARMAKOLOGIA OGÓLNA I KLINICZNA

PZWL

Autorzy

Dr n. med. Małgorzata Berezińska
Zakład Farmakologii i Toksykologii, Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska-Stroschein
Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Dr n. med. Michał Seweryn Karbownik
specjalista z zakresu farmacji klinicznej
Zakład Farmakologii i Toksykologii, Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Dr hab. n. med. Anna Wiktorowska-Owczarek
Zakład Farmakologii i Toksykologii, Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

FARMAKOLOGIA W ZADANIACH

FARMAKOLOGIA OGÓLNA I KLINICZNA

REDAKCJA NAUKOWA

dr n. med. Małgorzata Berezińska
dr hab. n. med. Anna Wiktorowska-Owczarek

PZWL

© Copyright by PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020
Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i reprodukcja w jakiejkolwiek postaci całości bądź części książki bez pisemnej zgodywydawcy są zabronione.
Autorzy i Wydawnictwo dołożyli wszelkich starań, aby wybór i dawkowanie leków w tym opracowaniu były zgodne z aktualnymi wskazaniami i praktyką kliniczną. Mimo to, ze względu na stan wiedzy, zmiany regulacji prawnych i nieprzerwany napływ nowych wyników badań dotyczących podstawowych i niepożądanych działań leków, Czytelnik musi brać pod uwagę informacje zawarte w ulotce dołączonej do każdego opakowania, aby nie przeoczyć ewentualnych zmian we wskazaniach i dawkowaniu. Dotyczy to także specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza w przypadku nowych lub rzadko stosowanych substancji.

Recenzent: prof. dr hab. *Anna Wiela-Hojeńska*

Wydawca: *Anna Plewa*
Redaktor merytoryczny: *Barbara Staśkiewicz*
Producent: *Monika Dąbrowska*
Projekt okładki i stron tytułowych: *Sabina Bicz*

eBook został przygotowany na podstawie wydania papierowego z 2020 r., (wyd. I)
Warszawa 2020

ISBN 978-83-200-6091-1

PZWL Wydawnictwo Lekarskie
02-460 Warszawa, ul. Gottlieba Daimlera 2
tel. 22 695 43 21
www.pzwl.pl

Księgarnia wysyłkowa:
tel. 42 680 44 88; infolinia: 801 33 33 88

e-mail: wysylkowa@pzwl.pl

Informacje w sprawie współpracy reklamowej: reklama@pwn.pl

Skład wersji elektronicznej na zlecenie PZWL Wydawnictwa Naukowego: Monika Lipiec /Woblink

Przedmowa

Oddajemy do rąk Czytelnika drugą część serii „Farmakologia w zadaniach", poświęconą zagadnieniom farmakologii ogólnej. Dzięki odpowiednio ułożonym zadaniom skrypt pozwala Czytelnikowi podążać w ślad za lekiem od momentu zakupienia go w aptece i uzyskania na jego temat ogólnych informacji, poprzez procesy farmakokinetyczne warunkujące osiągnięcie przez lek punktu uchwytu, mechanizm wywierania efektu terapeutycznego, aż po eliminację leku z organizmu. Szczególną uwagę zwrócono na interakcje leków, zarówno farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne – w dobie szeroko stosowanej polifarmakoterapii znajomość tych zagadnień wydaje się bardzo istotna. Wiele zadań dotyczy optymalizacji terapii dla pacjenta w zależności od chorób współistniejących, preferencji dotyczących sposobu przyjmowania leków czy przyzwyczajeń dietetycznych.

Zróżnicowany stopień trudności zadań pozwala na wykorzystanie skryptu przez studentów zarówno do samodzielnej nauki farmakologii ogólnej, jak i do omawiania poruszanych w nim zagadnień na zajęciach dydaktycznych. Bardziej złożone zadania mogą być rozwiązywane w formie „burzy mózgów" na seminariach albo wykorzystane jako schemat do przygotowania zagadnień

z farmakologii szczegółowej. Rozwiązanie wielu zadań wymaga porównania właściwości konkretnych leków i porządkuje zdobytą wiedzę, dzięki temu skrypt może być przydatny do powtórki przed egzaminem z farmakologii, a także wykorzystany jako pomoc przy przygotowywaniu pytań zaliczeniowych i egzaminacyjnych.

Wiele z zamieszczonych zadań może być rozwiązanych na podstawie ogólnej wiedzy posiadanej przez studenta lub dodatkowych informacji zawartych w skrypcie. W intencji autorów skrypt, choć zawiera zadania opatrzone jedynie kilkoma zdaniami teoretycznego wprowadzenia, ma przybliżyć i ułatwić zrozumienie niekiedy trudnych zagadnień z zakresu farmakodynamiki czy farmakokinetyki. Część zadań wymaga poszukania odpowiedzi w podręcznikach farmakologii, a niektóre – sięgnięcia do artykułów rekomendowanych w piśmiennictwie lub dokonania obliczeń za pomocą arkusza kalkulacyjnego. Na potrzeby niektórych zadań autorzy proponują korzystanie z aplikacji na stronach internetowych, które w obrazowy sposób przedstawiają sposób rozwiązania lub ilustrują poruszane zagadnienia.

Podobnie jak pierwsza część, tak i niniejsza jest skierowana do studentów różnych kierunków medycznych – znalazły się tu zadania przydatne studentom kierunków lekarskich oraz przyszłym farmaceutom. Książka może być pomocna w przygotowaniu do niektórych egzaminów specjalizacyjnych, np. z zakresu farmacji klinicznej czy szpitalnej.

Dr n. med. Małgorzata Berezińska

Dr hab. n. med. Anna Wiktorowska-Owczarek

Spis treści

Przedmowa

Część I. Podstawowe informacje o leku

- Rozdział 1. Oznakowanie produktów leczniczych
- Rozdział 2. Przeliczanie dawek
- Rozdział 3. Działanie miejscowe i ogólnoustrojowe leku

Część II. Farmakokinetyka

- Rozdział 4. Wprowadzenie do zagadnień farmakokinetyki
- Rozdział 5. Uwalnianie (L – *Liberation*)
- Rozdział 6. Wchłanianie (A – *Absorption*)
- Rozdział 7. Dystrybucja (D – *Distribution*)
- Rozdział 8. Metabolizm (M – *Metabolism*)
- Rozdział 9. Wydalanie (E – *Excretion*)
- Rozdział 10. Obliczenia farmakokinetyczne

Część III. Farmakodynamika

- Rozdział 11. Podstawowe pojęcia związane z mechanizmem działania leku
- Rozdział 12. Leki działające poprzez receptory
- Rozdział 13. Enzym jako punkt uchwytu leku
- Rozdział 14. Inne punkty uchwytu leku

CZĘŚĆ IV. Zadania zbiorcze

- Rozdział 15. Krzyżówki
- Rozdział 16. Zadania zbiorcze

Wzory

Odpowiedzi do zadań obliczeniowych

Piśmiennictwo

Przypisy

CZĘŚĆ I

PODSTAWOWE INFORMACJE O LEKU

Rozdział 1

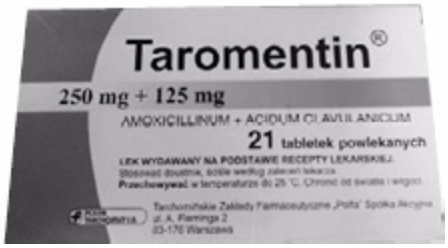
OZNAKOWANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH

ZADANIE 1.

Informacje zawarte na opakowaniu produktu leczniczego.

Jesteś studentem III roku medycyny/farmacji i przeglądasz domową apteczkę swojej babci. Znalazłeś dwa leki, przedstawione na rycinie 1.1 (leki A i B). Jakie informacje możesz uzyskać, czytając tylko tekst zawarty na opakowaniach?

A



B

Rycina 1.1. Leki A i B.

Na podstawie informacji podanych na opakowaniach leków A i B wpisz odpowiednie dane do tabeli 1.1, jeżeli znajdziesz je na opakowaniu.

Tabela 1.1. Przykładowe oznakowanie produktów leczniczych.

	Lek A	**Lek B**
Nazwa handlowa produktu leczniczego		
Nazwa międzynarodowa składnika/ów produktu leczniczego		
Dawka, w jakiej występują substancje lecznicze zawarte w produkcie leczniczym		
Postać leku		
Ilość leku		
Droga podania leku		
Sposób przechowywania leku		
Podmiot odpowiedzialny		
Termin ważności		
Nr serii		

ZADANIE 2.

Numer serii – znaczenie dla bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

Na stronie Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego (https://www.gif.gov.pl) pojawiła się informacja o wycofaniu produktu o numerach serii podanych na rycinie 1.2. Przyczyną wycofania z obrotu było potwierdzenie przekroczenia dopuszczalnego limitu N-nitrozodimetyloaminy (NDMA) w seriach

substancji czynnej ranitydyny zastosowanej do wytworzenia niżej wymienionych produktów.

Główny Inspektor Farmaceutyczny

NJP.5453./S.2019.MLI

Warszawa, 14.10.2019

DECYZJA Nr 75/WC/2019

Na podstawie art. 108 ust. 4 pkt 2 oraz art. 122 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r.– *Prawo farmaceutyczne* (Dz.U. z 2019 r. poz. 499 z późn. zm.) zwanej dalej „u.p.f.", w zw. z art. 104 i art. 105 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - *Kodeks postępowania administracyjnego* (Dz. U. z 2018 r. poz. 2096 z późn. zm.), zwanej dalej „k.p.a."

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

1) wycofuje z obrotu na terenie całego kraju produkt leczniczy:

Ranigast Max (Ranitidinum) 150 mg, tabletki powlekane, 10 tabletek
numer serii: 140117, data ważności: 31.01.2020
numer serii: 11016, data ważności: 31.10.2019
numer serii: 50617, data ważności: 30.06.2020
numer serii: 31217, data ważności: 31.12.2020
numer serii: 91017, data ważności: 31.10.2020
numer serii: 10918, data ważności: 30.06.2021
numer serii: 10119, data ważności: 31.01.2022
numer serii: 40319, data ważności: 31.03.2022
Ranigast Max (Ranitidinum) 150 mg, tabletki powlekane, 20 tabletek
numer serii: 31016, data ważności: 31.10.2019
numer serii: 21016, data ważności: 31.10.2019
numer serii: 41016, data ważności: 31.10.2019
numer serii: 40117, data ważności: 31.01.2020
numer serii: 20117, data ważności: 31.01.2020
numer serii: 10117, data ważności: 31.01.2020
numer serii: 130317, data ważności: 31.03.2020
numer serii: 20417, data ważności: 30.04.2020
numer serii:10417 data ważności: 30.04.2020
numer serii:30617 data ważności: 30.06.2020
numer serii:20617 data ważności: 30.06.2020
numer serii:60617 data ważności: 30.06.2020
numer serii:60219 data ważności: 28.02.2022
numer serii:20219 data ważności: 28.02.2022
numer serii:40419 data ważności: 30.04.2022
numer serii:30419 data ważności: 30.04.2022
numer serii:20419 data ważności: 30.04.2022
numer serii:40619 data ważności: 30.06.2022
numer serii:30619 data ważności: 30.06.2022
numer serii:50619 data ważności: 30.06.2022
numer serii:60619 data ważności: 30.06.2022
numer serii:40819 data ważności: 31.08.2022
numer serii:30819 data ważności: 31.08.2022
numer serii:10819 data ważności: 31.08.2022
numer serii:20819 data ważności: 31.08.2022
podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. z siedzibą w Starogardzie Gdańskim

Rycina 1.2. Informacja o wycofaniu produktu leczniczego.

Pacjent w apteczce domowej ma lek C, którego opakowanie przedstawiono na rycinie 1.3 (C1 i C2).

Czy powinien zaprzestać przyjmowania tego leku?

C1

C2

Rycina 1.3. Lek C: C1 i C2.

ZADANIE 3.

Informacje zawarte na opakowaniu zewnętrznym produktu leczniczego.

Rozpocząłeś staż w aptece otwartej i przyglądasz się różnym opakowaniom leków. Przykłady przedstawiono na rycinie 1.4 (leki D–F). Zastanów się, jakich informacji możesz udzielić pacjentom na podstawie treści odczytanych z opakowania leku?

D

E

F

Rycina 1.4. Leki D–F.

a. *Na podstawie treści na opakowaniach leków udziel pacjentom odpowiedniej informacji. Wpisz kilka podstawowych danych do tabeli 1.2.*

Tabela 1.2. Oznakowanie produktów leczniczych – leki D–F.

Pytanie	Lek D	Lek E	Lek F
Nazwa międzynarodowa			
W jakim celu stosuje się ten lek?			
Jakie jest stężenie leku we wkładzie?			
Jaka jest objętość jednego wkładu?			
Jaka dawka leku jest zawarta w jednym wkładzie?			
Jaką drogą pacjent powinien stosować lek, jeśli do tego wkładu ma w domu odpowiednie urządzenie, tzw. wstrzykiwacz wielokrotny (pen)?			

Zauważ, że dawka insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

b. W razie potrzeby *Humalog* można podawać dożylnie, na przykład w przypadku chorób o ostrym przebiegu lub podczas zabiegów chirurgicznych i w okresie pooperacyjnym. *Humalog* zawiera insulinę lispro w stężeniu 100 j.m./ml. Dożylnie insulinę lispro można podać we wlewie lub w bolusie.
Pacjentowi (masa ciała 90 kg) z hiperglikemią 400 mg/dl podano 4 j.m. insuliny w bolusie, a następnie rozpoczęto podawanie insuliny we wlewie dożylnym w dawce 0,1 j.m./kg mc./h. Insulinę przygotowano w soli fizjologicznej w następujący sposób: 1 j.m. insuliny w 1 ml w 0,9% roztworze chlorku sodu.
Przygotuj lek wstępnie na 5-godzinny wlew: podaj dawkę insuliny i objętość roztworu. Czy jeden wkład Humalogu wystarczy do tego celu?

c. *Na podstawie informacji w ChPL o lekach D, E i F odpowiedz, co oznacza zapis: „30/70” oraz który z wkładów po umieszczeniu we wstrzykiwaczu, a bezpośrednio przed podaniem leku, należy wstrząsnąć. Czy informacja podana na opakowaniu jest podpowiedzią w tej kwestii?*

ZADANIE 4.

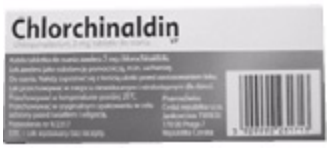
Oznakowanie produktów leczniczych, wyrobów medycznych i suplementów diety.

Na opakowaniach produktów leczniczych podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do umieszczenia szeregu informacji dla pacjenta tak, aby ich stosowanie i przechowywanie było właściwe. Rycina 1.5 (leki G–W) przedstawia fragmenty opakowań zewnętrznych i bezpośrednich przykładowych produktów leczniczych o różnej kategorii dostępności, wyrobów medycznych i suplementów diety.

G

H

I


Chlorchinaldin

J

Relanium®
5 mg, tabletki
Diazepamum
20 tabletek

K

BAYER
Glucobay® 100
30 tabletek

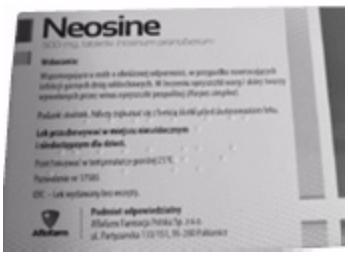
L

junior-angin
TABLETKI NA GARDŁO
DLA DZIECI

M

ORIGINAL
Tymianek
i Podbiał
LEK

N

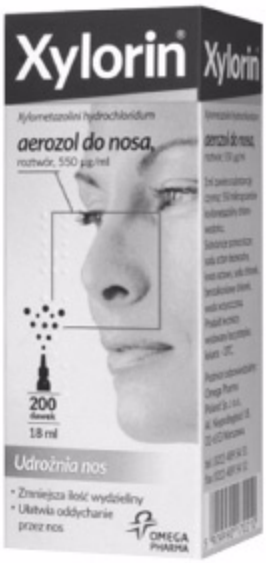


O

Rycina 1.5. Produkty G–O.

P

R


Xylorin
Xylorin
Xylometazolini hydrochloridum
aerozol do nosa
200
18 ml
Udrożnia nos
• Zmniejsza ilość wydzieliny
• Ułatwia oddychanie przez nos.
OMEGA PHARMA

S

Ketonal® forte
SANDOZ

T

U

W

Rycina 1.5. Produkty P–W.

a. *Zaznacz w tabeli 1.3, które informacje odczytasz z opakowań (G–W) bez posiłkowania się informacjami z ulotek i ChPL.*

Tabela 1.3. Oznakowanie produktów leczniczych, suplementów diety i wyrobów medycznych.

Informacja	Tak/Nie
Kategoria dostępności: wydawane bez przepisu lekarza (OTC)	
Kategoria dostępności: wydawane z przepisu lekarza (Rp)	
Kategoria dostępności: stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym (Lz)	
Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowanej substancji czynnej	
Dawka produktu leczniczego	
Postać farmaceutyczna	
Sposób stosowania i, w razie konieczności, droga podania	
Sposób przechowywania	
Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego	
Nr serii	
Termin ważności	
Ostrzeżenie dotyczące przechowywania w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci	
Ostrzeżenie, że produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu	
Informacje o stosowaniu produktu leczniczego w przypadku niewydolności wątroby lub/i nerek	
Informacje o najczęstszych działaniach niepożądanych	
Kod kreskowy EAN UCC	

Informacje o produkcie w formie właściwej dla osób niewidomych i słabo widzących	
Informacje o stosowaniu leku w okresie ciąży i laktacji	
Wyrób medyczny	
Suplement diety	

b. *Które z wymienionych informacji znajdziesz na opakowaniach bezpośrednich produktów leczniczych (np. blistrach, opakowaniach foliowych)?*

c. *Na opakowaniach zewnętrznych znajdziesz też piktogramy (symbole), co one oznaczają?*

   a. Piktogram znaku drogowego zakazującego (np. opakowanie J): . . . . . .

   b. Piktogram znaku drogowego ostrzegawczego (np. opakowanie G): . . . . . .

   c. Piktogram oka (ucha, nosa) (np. opakowania O, P): . . . . . .

   d. Piktogram twarzy z rozpylanym aerozolem (np. opakowanie R): . . . . . .

d. *Który z przedstawionych preparatów nie musi posiadać ulotki dołączonej do opakowania?*

ZADANIE 5.

Termin ważności produktów leczniczych.

Informacje o terminie ważności znajdziesz na każdym opakowaniu (zewnętrznym: kartonik i bezpośrednim: blister, fiolka, buteleczka). W ten sposób dowiesz się, jak długo można stosować lek – skutecznie i bezpiecznie.

a. *Ustosunkuj się do informacji podanych w tabeli 1.4 (Prawda/Fałsz), związanych z trwałością gotowych produktów leczniczych.*

Tabela 1.4. Termin ważności produktów leczniczych.

Stwierdzenie	Prawda/Fałsz
Niektóre inhalatory można przechowywać jedynie przez kilka miesięcy (np. 5) od daty wydania z apteki	
Informację na ten temat (poprzedni punkt) znajdziesz na opakowaniu	
Termin ważności podany na opakowaniu dotyczy suchego proszku (granulatu), a nie sporządzanej zawiesiny	
Termin ważności zawiesiny doustnej sporządzanej z granulatów jest znacznie krótszy i wynosi przeważnie 10–14 dni w zależności od substancji czynnej i temperatury przechowywania	
Informację na ten temat (poprzedni punkt) znajdziesz w ulotce	
Termin ważności gotowych kropli ocznych przed pierwszym otwarciem znajdziesz na opakowaniu	
Termin ważności gotowych kropli ocznych po otwarciu opakowania znajdziesz na opakowaniu	
Termin ten (poprzedni punkt) wynosi ok. 21–28 dni	
Pozostałość po jednorazowym zakropleniu zawartości kropli ocznych w postaci minimsów nadaje się do powtórnego użycia	

ZADANIE 6.

Termin ważności produktów leczniczych.

Pewien mężczyzna, przeglądając domową apteczkę, na opakowaniu nieotwartego jeszcze produktu leczniczego *Aviomarin* tabl. znalazł informację: „TERMIN WAŻNOŚCI 08.2020”. W sierpniu 2020 roku ma zaplanowaną około 3-godzinną podróż samolotem.

Czy chcąc zapobiec chorobie lokomocyjnej, powinien zakupić nowe opakowanie tego produktu, zanim wybierze się w podróż?

Rozdział 2

PRZELICZANIE DAWEK

ZADANIE 1.

Obliczanie dawki leku i objętości zawiesiny dla dziecka.

Dziecku w wieku 5 lat, choremu na ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ), lekarz zapisał amoksycylinę. Waży ono 18 kg. Rekomendowana dawka amoksycyliny dla dzieci z OZUŚ to 20–90 mg/kg mc./d, podawane w 2 dawkach podzielonych.

a. *Oblicz minimalną i maksymalną dawkę dobową amoksycyliny dla tego dziecka.*

b. *Oblicz minimalną i maksymalną dawkę jednorazową amoksycyliny dla tego dziecka.*

c. Dziecko w tym wieku powinno otrzymywać leki w postaci płynnej. Amoksycylina występuje w postaci proszku i granulatu do sporządzenia zawiesiny o stężeniu 50 mg/ml i 100 mg/ml. *Oblicz, ile minimalnie i ile maksymalnie mililitrów każdej z tych zawiesin powinno otrzymać dziecko:*

1. *na dobę;*
2. *jednorazowo.*

d. Amoksycylina występuje w opakowaniach pozwalających na przygotowanie 60 ml lub 100 ml zawiesiny.

Oblicz, ile opakowań każdej wielkości należy zapisać na całą kurację temu dziecku, przy stosowaniu minimalnej i maksymalnej dawki (dla obu stężeń leku). Leczenie OZUŚ trwa 10 dni.

ZADANIE 2.

Obliczanie ilości leku w ampułce.

W gabinecie stomatologicznym lekarz podaje środek miejscowo znieczulający wraz ze środkiem obkurczającym naczynia, np. z adrenaliną. Ostatnio zakupił preparat pod nazwą *Xylodont* 2% z adrenaliną 1 : 100 000. Ampułka zawiera 1,8 ml roztworu.
Oblicz, jaka dawka lidokainy oraz adrenaliny znajduje się w:

1. *1 ml roztworu;*
2. *całej ampułce.*

ZADANIE 3.

Obliczanie ilości leku w ampułce.

Lekarz stomatolog często stosuje w znieczuleniu miejscowym preparaty artykainy z adrenaliną. Czasami stosuje 4% roztwór

artykainy z adrenaliną 1 : 100 000, a czasami 4% roztwór artykainy z adrenaliną 1 : 200 000. Ampułki zawierają 1,8 ml roztworu.

a. *Który z tych preparatów zawiera większą dawkę adrenaliny? Podaj zawartość adrenaliny w 1 ml roztworu dla każdego preparatu.*
b. *Ile artykainy znajduje się w 1 ml roztworu, a ile w całej ampułce?*

ZADANIE 4.

Obliczanie objętości roztworu leku do podania we wlewie i szybkość podawania.

Lidokaina będzie podana powoli dożylnie 56-letniemu mężczyźnie ważącemu 80 kg. Zgodnie z ChPL dawka jednowodnego chlorowodorku lidokainy dla dorosłego człowieka wynosi 1–1,5 mg/kg mc. Szybkość podania leku nie powinna przekraczać 25 mg/min.

a. *Oblicz dawkę lidokainy dla tego mężczyzny.*
b. *Oblicz, ile mililitrów roztworu zawierającego chlorowodorek lidokainy należy podać temu mężczyźnie, jeśli:*
    1. *użyjesz preparatu Lignocain 2%;*
    2. *użyjesz preparatu Lignocainum hydrochloricum 1%.*
c. *Podaj w każdym przypadku czas trwania podania.*
    Lekarz postanowił zlecić temu pacjentowi powolny wlew lidokainy ze względu na nawracające zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz

komorowy). We wlewie ciągłym lidokaina powinna być podawana z szybkością 20–50 μg/kg mc./min.

Oblicz, z jaką szybkością (w ml/min) będziesz podawał lek, jeśli użyjesz 10-mililitrowej ampułki 2% roztworu lidokainy i rozcieńczysz go w soli fizjologicznej.

d. *Ile mililitrów lidokainy podasz pacjentowi w ciągu minuty?*

e. *Ile mililitrów roztworu podasz pacjentowi w ciągu minuty, jeżeli lidokaina zostanie rozcieńczona solą fizjologiczną do objętości 100 ml.*

ZADANIE 5.

Obliczanie dawki w określonej objętości roztworu do iniekcji.

Pielęgniarka podała 72-letniemu pacjentowi o masie ciała 90 kg chlorowodorek lidokainy (*Lignocain* 2%) w ilości 6 ml dożylnie.

Oblicz, jaką dawkę lidokainy podała pielęgniarka. Sprawdź, czy nie przekroczyła dawki zwykle stosowanej. Skorzystaj z danych z poprzedniego zadania.

ZADANIE 6.

Obliczanie prędkości podawania leku we wlewie.

U 75-letniego mężczyzny (masa ciała 100 kg) w celu leczenia ostrej niewydolności serca zaplanowano podanie leku o działaniu inotropowo dodatnim – dobutaminy. Dobutamina będzie podana za

pomocą pompy infuzyjnej – objętość roztworu 50 ml, a przepływ powinien być w zakresie 2–20 µg/kg mc./min. Do przygotowania roztworu dobutaminy zostanie wykorzystany koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji – 1 ml koncentratu zawiera 50 mg dobutaminy, objętość ampułki to 5 ml.

Oblicz prędkość podania leku temu pacjentowi, podając ilość mililitrów na godzinę, przy założeniu:

1. *przepływu 5 µg/kg mc./min;*
2. *przepływu 10 µg/kg mc./min.*

ZADANIE 7.

Obliczanie objętości roztworu adrenaliny do podania w iniekcji.

Na szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR) w niektórych krajach (w Polsce obecnie NIE) w apteczce jest dostępna adrenalina w ampułkach w różnych opakowaniach i stężeniach. W apteczce dostępne są następujące preparaty:

- ampułka z adrenaliną o stężeniu 1 : 10 000;
- ampułka z adrenaliną o stężeniu 1 : 1000;
- ampułka 1 ml z adrenaliną o stężeniu 0,1%.

Pamiętając o stosowanych dawkach adrenaliny w zależności od wskazania (tab. 2.1), wpisz, jaką ilość adrenaliny należy podać w przypadkach wymienionych w tabeli 2.2 – w mililitrach i w ampułkach.

Tabela 2.1. Dawkowanie i drogi podania adrenaliny w zależności od wskazania.

Wskazanie	Dawkowanie i droga podania
Wstrząs anafilaktyczny	0,3–0,5 mg *i.m.*
Wstrząs anafilaktyczny	0,1 mg *i.v.* w powolnym podaniu trwającym ok. 5 min
Resuscytacja krążeniowo-oddechowa	1 mg *i.v.*

Tabela 2.2. Dawkowanie adrenaliny – przykładowe sytuacje kliniczne.

Pacjent	Ampułka 10 ml z adrenaliną o stężeniu 1 : 10 000	Ampułka 1 ml z adrenaliną o stężeniu 1 : 1000	Ampułka 1 ml z adrenaliną o stężeniu 0,1%
45-letnia kobieta została przywieziona na SOR z objawami wstrząsu anafilaktycznego po zjedzeniu owoców morza. Lekarz zalecił podanie dożylne			
U 15-letniego chłopaka rozwinął się wstrząs anafilaktyczny po kontakcie z pyłkiem babki lancetowatej podczas gry w piłkę nożną. Lekarz na SOR zaordynował podanie adrenaliny domięśniowo			

Na SOR przywieziono mężczyznę z wypadku drogowego. Podczas przekazywania pacjenta przez ratowników do szpitala doszło do zatrzymania akcji serca. Lekarz zlecił natychmiast podanie adrenaliny dożylnie			

ZADANIE 8.

Obliczanie szybkości podawania leku we wlewie.

Lekarz zalecił podanie amiodaronu we wlewie dożylnym, w dawce nasycającej, 65-letniemu pacjentowi (masa ciała 95 kg) z trzepotaniem przedsionków. Amiodaron występuje w ampułkach 3 ml w stężeniu 50 mg/ml. Dawka nasycająca wynosi 5 mg/kg mc., lek należy podać po rozcieńczeniu do 250 ml 5% roztworu glukozy (nie zaleca się mieszania z solą fizjologiczną ze względu na interakcję farmaceutyczną). W ChPL produktu *Cordarone* podano także informację, że: „roztwór amiodaronu o stężeniu mniejszym niż 300 mg w 500 ml roztworu glukozy 5% nie jest stabilny".

a. *Ile miligramów leku należy przygotować dla tego pacjenta, aby otrzymał dawkę nasycającą?*
b. *Ile mililitrów leku należy odmierzyć, aby uzyskać wymaganą dawkę nasycającą?*

Po przygotowaniu roztworu amiodaronu z glukozą podaj szybkość wlewu. Szybkość wlewu ustala się na podstawie uzyskanego efektu, aczkolwiek w ChPL podano, że czas trwania wlewu roztworu amiodaronu z 250 ml glukozy 5% powinien wynosić od 20 minut do 2 godzin. Lekarz poprosił o ustalenie początkowej prędkości, przy założeniu, że lek będzie podany w ciągu godziny.

c. *Podaj prędkość podawania roztworu na minutę – podaj ilość mililitrów na minutę i kropli na minutę.*

ZADANIE 9.

Obliczanie dawki leku i ilości rozpuszczalnika.

Lekarz zlecił podanie pacjentowi leku o nazwie ceftriakson, w dawce 1 g, domięśniowo. Ceftriakson występuje w postaci proszku w fiolkach zawierających 2 g leku. Zawartość fiolki przed podaniem należy rozpuścić w 7,2 ml 1% roztworu chlorowodorku lidokainy. Do dyspozycji są ampułki z 1% lidokainą o objętości 2 ml.

a. *Ile ampułek z lidokainą będzie potrzebne do rozpuszczenia jednej fiolki ceftriaksonu?*

b. *Jaką objętość roztworu ceftriaksonu należy podać pacjentowi?*

ZADANIE 10.

Obliczanie dawki leku i ilości rozpuszczalnika.

Lekarz zlecił podanie pacjentowi leku o nazwie ceftazydym, w dawce 1,5 g, domięśniowo. Ceftazydym występuje w postaci proszku w fiolkach zawierających 0,5 g i 1 g leku. Zawartość fiolki przed podaniem należy rozpuścić w 1% roztworze chlorowodorku lidokainy: fiolkę 0,5 g w 1,5 ml; fiolkę 1 g w 3 ml roztworu lidokainy. Do dyspozycji są ampułki z 1% lidokainą o objętości 2 ml.

a. *Ile ampułek z lidokainą będzie potrzebne do rozpuszczenia ceftazydymu?*
b. *Jaką objętość roztworu ceftazydymu należy podać pacjentowi?*

ZADANIE 11.

Obliczanie dawki leku dla dziecka i objętości leku płynnego zawierającej określoną dawkę.

Dziecku w wieku 5 lat lekarz zapisał przeciwgorączkowo ibuprofen. Ma ono masę ciała 20 kg. Zalecana dawka ibuprofenu dla dzieci to 20–30 mg/kg mc./d podawane w 3 dawkach podzielonych.

a. *Oblicz minimalną i maksymalną dawkę dobową ibuprofenu dla tego dziecka.*
b. *Oblicz minimalną i maksymalną dawkę jednorazową ibuprofenu dla tego dziecka.*

   Dziecko w tym wieku powinno otrzymywać leki w postaci płynnej. Ibuprofen występuje w postaci zawiesiny o stężeniu 100 mg/5 ml i 200 mg/5 ml.

c. *Oblicz, ile minimalnie i ile maksymalnie mililitrów każdej z tych zawiesin powinno otrzymać dziecko:*

   1. *na dobę;*
   2. *jednorazowo.*

ZADANIE 12.

Obliczanie liczby ampułek zawierających określoną dawkę leku.

U 40-letniego mężczyzny (masa ciała 80 kg) stwierdzono posocznicę wywołaną przez drobnoustroje wrażliwe na gentamycynę. Lekarz zdecydował o rozpoczęciu leczenia tym antybiotykiem, w dawce 5 mg/kg mc./d podawanej dożylnie co 24 godziny. Gentamycyna występuje w ampułkach po 40 mg i po 80 mg. Przed podaniem antybiotyk należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy tak, aby stężenie gentamycyny w roztworze było nie większe niż 1 mg/ml.

a. *Oblicz dawkę dobową gentamycyny dla tego pacjenta.*
b. *Oblicz, ile ampułek antybiotyku należy podać temu pacjentowi jednorazowo (ile ampułek po 40 mg i ile po 80 mg).*
c. *Oblicz, w ilu co najmniej mililitrach płynu należy rozcieńczyć antybiotyk, aby można go podać bezpiecznie pacjentowi.*

ZADANIE 13.

Obliczanie dawki leku w zależności od powierzchni ciała.

Chłopiec w wieku 14 lat choruje na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i dlatego będzie leczony metotreksatem, którego dawkę w tym przypadku należy obliczyć według powierzchni ciała. Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.) na tydzień. Masa ciała chłopca wynosi 52 kg przy wzroście 146 cm.

Oblicz, jaką dawkę 1 raz w tygodniu należy zastosować u tego chłopca. Powierzchnię ciała można wyliczyć z podanego niżej wzoru lub wykorzystując kalkulatory dostępne w Internecie albo oszacować za pomocą nomogramu.

pc. [m^2] = mc. [kg]^{0,425} × (wzrost [cm] × 0,007184 [m^2/kg × cm])

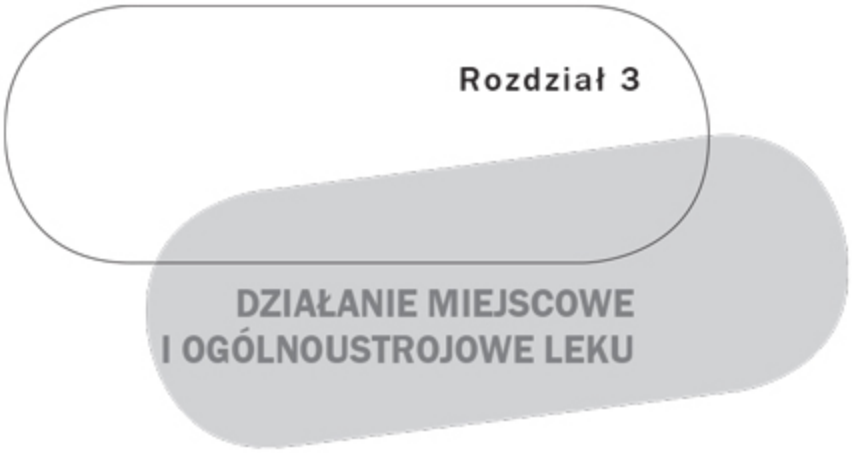
1 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu (w postaci 21,94 mg metotreksatu disodowego).

Który preparat wybierzesz?

Metotreksat występuje w następującej postaci i dawkach:

- 1 ampułko-strzykawka z 0,375 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,5 ml roztworu zawiera 10 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,625 ml roztworu zawiera 12,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,75 ml roztworu zawiera 15 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,875 ml roztworu zawiera 17,5 mg metotreksatu.

- 1 ampułko-strzykawka z 1 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,125 ml roztworu zawiera 22,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,25 ml roztworu zawiera 25 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,375 ml roztworu zawiera 27,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,5 ml roztworu zawiera 30 mg metotreksatu.



ZADANIE 1.

Stosowanie leku a jego działanie.

Lekarze z zespołu poradni specjalistycznych przyjęli wielu pacjentów, każdemu z nich przepisano odpowiednie leki (tab. 3.1).

a. *Określ, czy pacjent będzie stosował te leki enteralnie (do przewodu pokarmowego), parenteralnie (z przerwaniem ciągłości tkanek) czy powierzchniowo (na powierzchnię skóry, błon śluzowych, do jam ciała).*

b. *Określ, czy lek będzie wykazywał działanie miejscowe (lek podawany do miejsca, w którym ma wykazywać działanie) czy ogólnoustrojowe (lek podawany w celu jego przedostania się do miejsca działania drogą krążenia ogólnoustrojowego).*

Tabela 3.1. Miejscowe a ogólnoustrojowe działanie leku – przykłady.

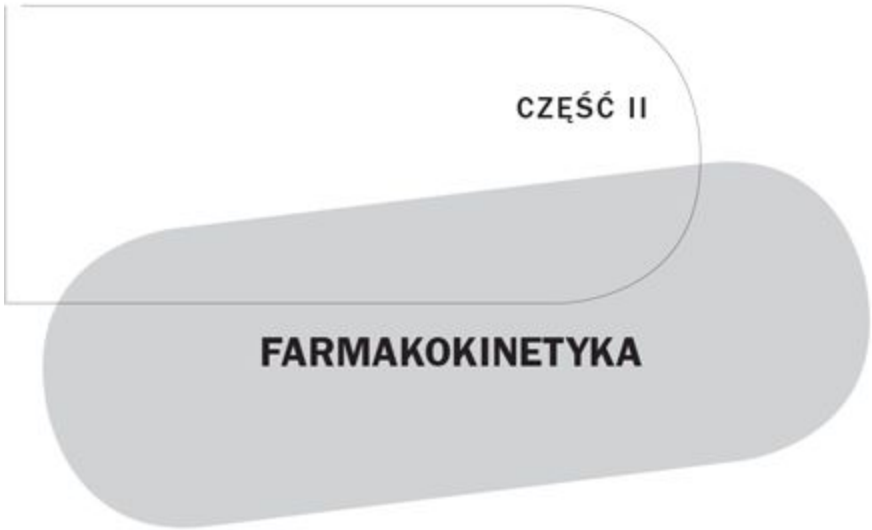
	Określ drogę podania	**Określ działanie leku**
67-letni mężczyzna stosuje w bólu przebijającym lek przeciwbólowy fentanyl (*Instanyl*) w postaci aerozolu do nosa		
23-letnia kobieta z powodu nieżytu nosa wywołanego przeziębieniem otrzymała w aptece ksylometazolinę (*Otrivin*), aerozol do nosa		
Pacjent z zapaleniem płuc wywołanym przez MRSA został przyjęty do szpitala i podano mu wankomycynę we wlewie dożylnym		
U 72-letniego mężczyzny na skutek intensywnej antybiotykoterapii wystąpiła biegunka, która była objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Podano mu wankomycynę w roztworze doustnie		
Kobiecie z rzęsistkiem pochwowym lekarz przepisał metronidazol w globulkach dopochwowych		
Mężczyzna – partner kobiety z poprzedniego punktu – otrzymał metronidazol w tabletkach doustnych		
70-letni mężczyzna z bólem w przebiegu raka prostaty stosuje buprenorfinę w plastrach transdermalnych *Transtec* 35 μg/h		
Kobieta przebyła ostatnio półpasiec. Obecnie zgłosiła się do lekarza z powodu bólu określanego jako neuralgia półpaścowa. Nie pomagało jej		

stosowanie ibuprofenu, nawet w dawkach 3 g/d. Lekarz przepisał jej lidokainę w plastrach *Versatis*		
40-letniemu mężczyźnie z chorobą niedokrwienną serca lekarz zapisał nitroglicerynę w postaci maści *Nitrocard*		
U 35-letniego mężczyzny, który zaczął nosić zegarek na niklowanej bransolecie, wystąpiło kontaktowe zapalenie skóry. Dermatolog zapisał mu maść z furoinianem mometazonu		
2-letniemu dziecku, u którego wystąpiła gorączka w przebiegu ospy wietrznej, pediatra zapisał paracetamol w czopkach		
60-letniemu mężczyźnie, skarżącemu się na nasilenie dolegliwości związanych z hemoroidami, lekarz przepisał czopki z diosminą		
U 2-letniego dziecka, leczonego antybiotykiem z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego, rozwinęła się drożdżyca jamy ustnej. Pediatra zapisał granulat z nystatyną, przeznaczony do sporządzenia zawiesiny do pędzlowania jamy ustnej		

Tabela 3.1. cd.

	Określ drogę podania	**Określ działanie leku**
5-letnia dziewczynka ma anginę paciorkowcową. U dziecka stwierdzono nadwrażliwość natychmiastową na antybiotyki beta-laktamowe, lekarz zatem zapisał jej azytromycynę w postaci granulatu do przygotowania zawiesiny		
U 40-letniego mężczyzny planowany jest zabieg usunięcia polipów z jelita. Przed zabiegiem podano mu doustnie neomycynę w tabletkach do stosowania doustnego w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego		
Kobieta z powodu anginy paciorkowcowej otrzymała receptę na penicylinę V w tabletkach do przyjmowania doustnego		

MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę



Farmakokinetyka (PK – *pharmacokinetics*) to nic innego, jak podróż leku po ludzkim organizmie. Wiedzie ona przez „zagmatwane ścieżki i tajemne zakamarki naszego ciała", by wreszcie doprowadzić lek do jego miejsca działania, np. swoistego receptora lub enzymu, zwanego punktem uchwytu (*target*). Interakcję leku z jego punktem uchwytu opisuje z kolei farmakodynamika (PD – *pharmacodynamics*), którą zajmiemy się w części III, w rozdziałach 11–14. W trakcie farmakokinetycznej podróży leku mogą zdarzyć się nieoczekiwane „przygody" wynikające z genetycznej odmienności pacjentów, chorób współistniejących, stosowanych jednocześnie leków czy spożywanych pokarmów. W niniejszej części będziemy towarzyszyć lekowi w jego fascynującej podróży po organizmie człowieka i przyjrzymy się, co może mu się przytrafić. A zatem w drogę!

Rozdział 4

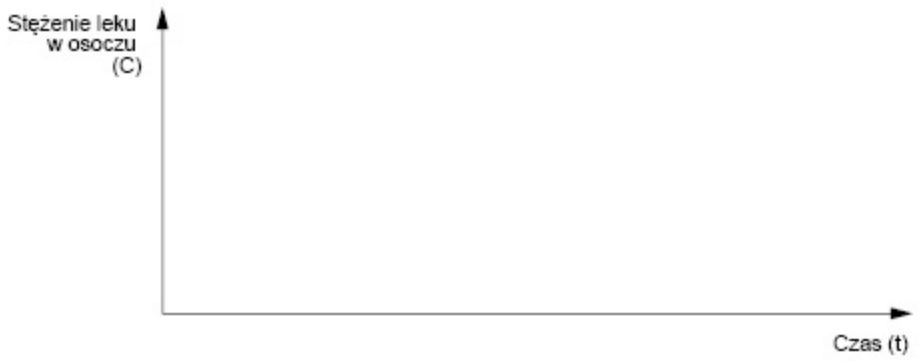
WPROWADZENIE DO ZAGADNIEŃ FARMAKOKINETYKI

ZADANIE 1.

Zmiany stężenia leku w czasie.

Zasady farmakokinetyki pomagają zilustrować dynamizm pojawiania się i zanikania leku w organizmie. Zjawiska te przedstawia się zazwyczaj w postaci wykresu stężenia leku w osoczu względem czasu – C(t).

W układzie współrzędnych poniżej (ryc. 4.1) narysuj typowy wykres tej zależności po podaniu pojedynczej doustnej dawki leku. Zaznacz wartość C_{max}, czyli maksymalnego stężenia leku osiąganego w osoczu, oraz t_{max}, czyli czasu potrzebnego do osiągnięcia tego stężenia.



Rycina 4.1. Wykres zmian stężenia leku w czasie.

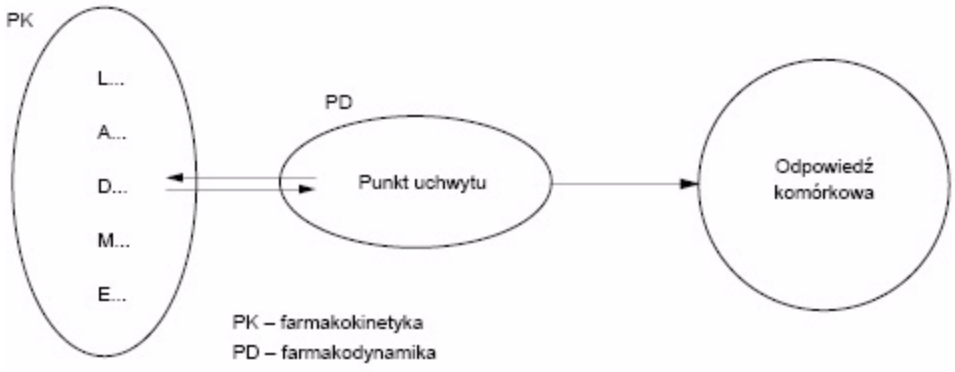
ZADANIE 2.

Akronim LADME.

Podróż po organizmie leku, który wykazuje ogólnoustrojowy efekt działania, składa się zwykle z pięciu etapów.

a. *Uzupełnij rycinę 4.2, rozszyfrowując akronim LADME i wpisując nazwy kolejnych etapów (pochodzą one z języka angielskiego).*

b. *Wskaż na wykresie z zadania 1 (ryc. 4.1), które części krzywej C(t) odpowiadają poszczególnym etapom LADME.*

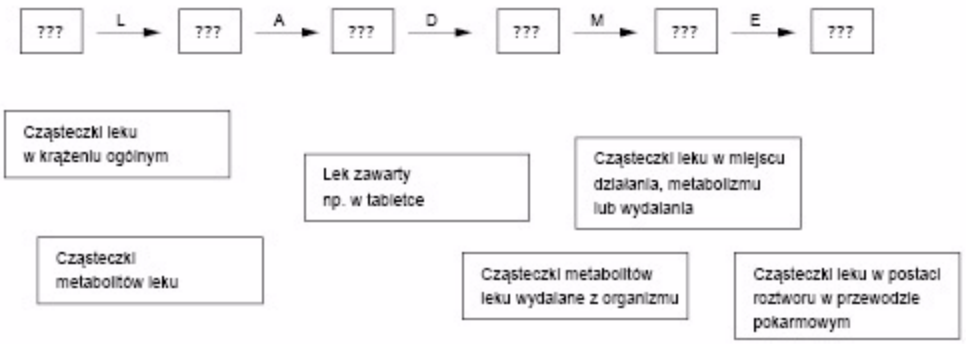


Rycina 4.2. Relacja procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

ZADANIE 3.

Definicja etapów LADME.

Procesy farmakokinetyczne (LADME) zachodzą jedne po drugich, choć mogą się też na siebie nakładać. Rycina 4.3 ilustruje kolejność procesów farmakokinetycznych zachodzących w trakcie wędrówki podanego doustnie leku w ustroju.



Rycina 4.3. Przebieg procesów farmakokinetycznych.

Przyporządkuj pola oznaczone „???" tekstom z „rozsypanki" pod schematem, które opisują stan leku. Wyjaśnij, przy jakim „stanie" leku zaczyna się i kończy każdy z etapów farmakokinetycznych.

ZADANIE 4.

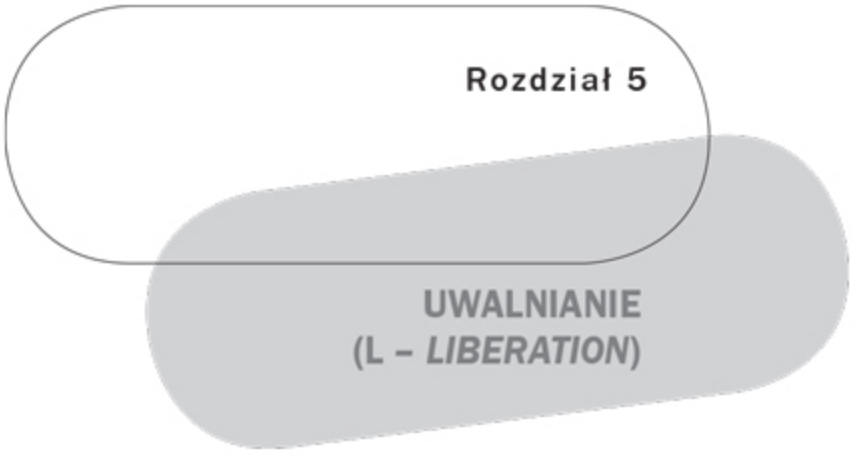
Brak niektórych etapów LADME w farmakokinetyce leku.

Nie zawsze wszystkie etapy LADME występują w trakcie farmakokinetycznej wędrówki leku w organizmie. Poniższe przykłady zilustrują te sytuacje. Podczas pobytu w szpitalu pacjenci otrzymują leki w różnych postaciach. Postać leku czasami jest zmieniana przy wypisie ze szpitala, aby ułatwić stosowanie leku w domu. Leki są podawane enteralnie, parenteralnie, a także powierzchniowo.

Zastanów się, które etapy farmakokinetyki zachodzą w niżej wymienionych sytuacjach, a które nie zachodzą (tab. 4.1). Wpisz do odpowiedniej rubryki w kolumnach L, A, D, M, E znak „+", jeśli lek podlega danemu procesowi farmakokinetycznemu, lub znak „–", jeśli mu nie podlega.

Tabela 4.1. Etapy LADME – przykładowe sytuacje kliniczne.

Lek	L	A	D	M	E
Pacjentowi z powodu grzybicy przewodu pokarmowego podano nystatynę w tabletkach dojelitowych. Nystatyna nie wchłania się z przewodu pokarmowego					
Po operacji pacjent otrzymał lek przeciwbólowy – ketoprofen w krótkotrwałym wlewie dożylnym (*i.v.*)					
Lekarz podał pacjentowi cierpiącemu z powodu bólu kręgosłupa ketoprofen domięśniowo (*i.m.*)					
Pacjent przy wypisie ze szpitala otrzymał receptę na ketoprofen w tabletkach do podania *p.o.*, do stosowania doraźnie, w razie bólu po zabiegu chirurgicznym					
Pacjentka chorująca na zapalenie oskrzeli otrzymała acetylocysteinę w postaci tabletek musujących. Lek otrzymała w celu ułatwienia odkrztuszania zalegającej w oskrzelach wydzieliny					
Pacjentka chorująca na bakteryjne zapalenie płuc otrzymała gentamycynę domięśniowo (*i.m.*). Gentamycyna ulega wydaleniu w postaci niezmienionej					
Pacjentka z zakrzepicą żył głębokich prawej kończyny dolnej otrzymała enoksaparynę podskórnie (*s.c.*). Enoksaparyna ulega wydaleniu w postaci niezmienionej					
Pacjent chory na kandydozę płuc otrzymał wlew dożylny amfoterycyny B w postaci liposomalnej					



ZADANIE 1.

Przebieg uwalniania substancji czynnej z tabletki doustnej.

Podczas tego procesu lek zostaje uwolniony z jego postaci, aby mógł ulec wchłonięciu.

Przyporządkuj poszczególne etapy uwalniania substancji czynnej z różnych rodzajów tabletek (ryc. 5.1) do odcinków przewodu pokarmowego wymienionych poniżej, w których one zachodzą:

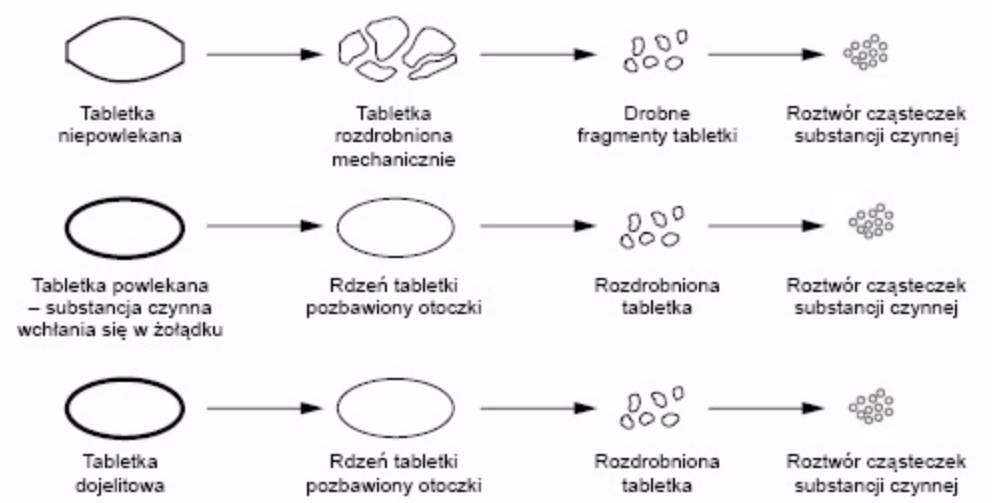
Jama ustna

Przełyk

Żołądek

Jelito cienkie

Jelito grube



Rycina 5.1. Rodzaje tabletek i proces ich rozpadu.

ZADANIE 2.

Czas trwania uwalniania substancji czynnej z różnych postaci leku.

Proces uwalniania substancji czynnej z postaci leku może trwać od zaledwie kilku sekund aż do wielu miesięcy. Może on także wcale nie zachodzić. W aptece, w ciągu jednego dnia, zostały wydane leki w różnych postaciach – w tabeli 5.1 zostały podane przykłady.

Tabela 5.1. Wybrane postacie leku o różnym czasie uwalniania.

A	Amiodaron – roztwór do wstrzykiwań	I	Kaptopryl podany podjęzykowo
B	Cetyryzyna w kroplach doustnych	J	Ketoprofen w kapsułkach (*Ketonal Duo*)
C	Fentanyl – TTS	K	Loperamid w postaci liofilizatu doustnego
D	Haloperydol w domięśniowej formie depot (*Decaldol*)	L	Montelukast – tabletki do rozgryzania i do żucia
E	Indapamid – tabletki SR	M	Nitrogliceryna w aerozolu podjęzykowym
F	Insulina aspart (roztwór do wstrzykiwań szybko działający)	N	Paracetamol w syropie
G	Insulina glargine (roztwór do wstrzykiwań długo działający o opóźnionym początku działania)	O	*Sulfasalazin EN*
H	Insulina NPH (insulina ludzka, średnio długo działająca insulina izofanowa)	P	Tryptorelina w domięśniowej formie *depot*

Na osi czasu (ryc. 5.2) zaznacz leki – wymienione w odpowiednich postaciach w tabeli 5.1 – którym można przypisać podany czas trwania uwalniania.

Rycina 5.2. Czas trwania uwalniania substancji leczniczych z różnych postaci leku.

ZADANIE 3.

Uwalnianie konwencjonalne i przedłużone.

Uwalnianie substancji czynnej z postaci leku (szczególnie doustnej) bywa celowo modyfikowane. Temat ten został omówiony w rozdziale 8 książki „Farmakologia w zadaniach. Receptura i postacie leków" [Berezińska, Wiktorowska-Owczarek, 2018]. Przyjrzyjmy się dwóm lekom zawierającym tę samą substancję czynną, w tej samej dawce, ale w postaciach o różnym czasie uwalniania. Porównaj treści pkt 5.2 („Właściwości farmakokinetyczne") ChPL dwóch produktów leczniczych zawierających doksazosynę: *Cardura* (konwencjonalne uwalnianie) i *Cardura XL* (przedłużone uwalnianie).

Cardura XL 4 mg

„Wchłanianie. Po podaniu doustnym dawki terapeutycznej doksazosyna zawarta w produkcie CARDURA XL jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 8–9 godzin od podania. Maksymalne stężenie w osoczu wynosi w przybliżeniu jedną trzecią stężenia po podaniu takiej samej dawki w postaci standardowych tabletek doksazosyny. Stężenia po 24 godzinach są jednak zbliżone dla obu postaci. Właściwości farmakokinetyczne produktu CARDURA XL 4 mg i 8 mg przyczyniają się do

mniejszych wahań stężenia doksazosyny w osoczu. Wskaźnik peak/trough (stężenie maksymalne/stężenie średnie) produktu CARDURA XL jest o ponad połowę mniejszy niż dla standardowych tabletek doksazosyny".

Cardura 4 mg
„Wchłanianie. Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach od podania".

a. *Na podstawie danych z ChPL preparatów Cardura i Cardura XL uzupełnij tabelę 5.2.*

Tabela 5.2. Wybrane parametry charakteryzujące wchłanianie preparatów *Cardura* i *Cardura XL*.

	C_{max}	**t_{max}**	**Stężenie po 24 godz.**	**Peak/trough**
Cardura				
Cardura XL				

b. *Na podstawie danych odczytanych z ChPL i wpisanych do tabeli 5.2 narysuj wykresy C(t) dla tych leków w układzie współrzędnych z ryciny 5.3.*

Rycina 5.3. Zależności zmian stężenia leku *Cardura/Cardura XL* w czasie.

c. *W tabeli 5.3 porównaj zalety i wady obu postaci leku (biorąc pod uwagę pożądane cechy leku hipotensyjnego).*

Tabela 5.3. Charakterystyka preparatów o konwencjonalnym i przedłużonym uwalnianiu na przykładzie *Cardura* i *Cardura XL*.

	Konwencjonalne uwalnianie	**Przedłużone uwalnianie**
Zalety		
Wady		

W wymienionej wyżej publikacji „Farmakologia w zadaniach. Receptura i postacie leków" prosiliśmy o zapisanie recepty na doksazosynę w postaciach o różnym sposobie uwalniania. Czy po wykonaniu tego zadania rozumiesz, dlaczego na rynku ten sam lek występuje w różnych postaciach?

ZADANIE 4.

Miejsce uwalniania substancji czynnej z różnych postaci leku.

Miejsce uwalniania substancji czynnej z postaci leku może mieć znaczenie dla jej działania terapeutycznego (w przypadku niektórych leków tylko uwolnienie w określonym miejscu przewodu pokarmowego gwarantuje właściwe działanie lecznicze), jak również decydować o szybkości wchłaniania (i w konsekwencji – działania).

Określ miejsce uwalniania substancji czynnej z leków wymienionych w tabeli 5.4.

Tabela 5.4. Miejsce uwalniania substancji czynnej z różnych postaci leków.

Przykład leku	Miejsce uwalniania substancji czynnej
Budezonid (*Cortiment MMX*)	
Buprenorfina tabletki podjęzykowe	
Diklofenak (*Olfen SR*)	
Escitalopram Bluefish	
Metoprolol (*Betaloc ZOK*)	
Orofar pastylki twarde	
Pantoprazol tabletki dojelitowe	
Sulfasalazin EN	

ZADANIE 5.

Znaczenie pominięcia procesu uwalniania dla działania leku.

Niektóre postacie leku podlegają od razu po zastosowaniu procesowi wchłaniania z pominięciem etapu „L", dlatego mogą mieć szybszy początek działania niż postacie podlegające temu etapowi. Właściwość tę można wykorzystać w sytuacjach klinicznych, w których szybki efekt działania jest pożądany.

W tabeli 5.5 zakreśl wszystkie te postaci leku, które mogą omijać proces uwalniania. Od czego to zależy?

Tabela 5.5. Uwalnianie substancji leczniczej z równych postaci leków.

Tabletki musujące (*effervescens*)	Liofilizat doustny	Tabletka „enteric-coated"
Roztwór kropli do oczu	Tabletka SR	Syrop
Roztwór do iniekcji	Tabletka podjęzykowa	Czopek doodbytniczy
Maść na skórę	Płyn do pędzlowania jamy ustnej	TTS
System OROS	Tabletka ODT	Roztwór kropli doustnych

ZADANIE 6.

Nazewnictwo modyfikowanych postaci leków.

Fakt modyfikacji uwalniania leku producenci nieraz zaznaczają już w nazwie handlowej swojego preparatu. W zadaniach dotyczących procesu „L" przedstawiono przykłady preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu. W tabeli 5.6 zestawiono przykładowe modyfikacje postaci leku.

Tabela 5.6. Modyfikacje uwalniana substancji leczniczej z różnych postaci leku.

Preparaty o konwencjonalnym(niemodyfikowanym) uwalnianiu	
Preparaty o przyspieszonym uwalnianiu	
Preparaty o przedłużonym uwalnianiu	
Preparaty uwalniające substancję czynną w jelicie	

Dopasuj podane preparaty do opisów z tabeli 5.6:

Alprazolam – *Xanax SR*

Buprenorfina – *Transtec* – system transdermalny, plaster

Cetyryzyna – *Allertec WZF*

Diklofenak – *Diclac Duo* – tabletki o modyfikowanym uwalnianiu

Escytalopram – *Escitalopram Bluefish* – tabletki powlekane

Gliklazyd – *Diaprel MR*

Karbamazepina – *Tegretol CR*

Kwas acetylosalicylowy – *Acard* – tabletki dojelitowe

Mesalazyna – *Asamax* – tabletki dojelitowe

Metoprolol – *Betaloc ZOK*

Nystatyna – *Nystatyna VP* – tabletki dopochwowe

Ondansetron – *Zofran Zydis* – liofilizat doustny

Rabeprazol – *Zulbex* – tabletki dojelitowe

Salicylan choliny – *Cholinex* – pastylki twarde

Siarczan morfiny – *MST Continus*

Siarczan morfiny – *Sevredol* – tabletki powlekane

Tetracyklina – *Tetracyclinum TZF*

Zuklopentyksol – *Clopixol Depot* – roztwór do wstrzykiwań

ZADANIE 7.

Cel modyfikowania procesu uwalniania.

Modyfikowanie procesu uwalniania wynika z różnych potrzeb – może ono mieć związek z właściwościami substancji czynnej, a może wpływać na terapeutyczne działanie leku.

Uzupełnij tabelę 5.7, dopisując obok celu modyfikacji rodzaj preparatu i przykład leku. Skorzystaj z przykładów podanych w zadaniu 6.

Tabela 5.7. Modyfikacje uwalniania substancji leczniczej z różnych postaci leków – przykłady zastosowania.

Cel modyfikacji	Rodzaj preparatu	Przykład leku
Długotrwałe uwalnianie leku w jamie ustnej		
Ochrona substancji leczniczej przed inaktywacją w żołądku		
Ochrona śluzówki żołądka przed drażniącym działaniem substancji czynnej		
Ograniczenie działania do jelita grubego		
Spowolnienie uwalniania substancji czynnej, co pozwoli stosować lek 2 × na dobę, a nawet rzadziej		
Szybki początek działania leku przeciwbólowego i umożliwienie podawania leku 1 × na dobę		
Szybki początek działania leku przeciwbólowego		
Uzyskanie stałego stężenia substancji czynnej w osoczu		

ZADANIE 8.

Sposób przyjmowania preparatów o modyfikowanym uwalnianiu.

Jak prawidłowo przyjmować tabletki (kapsułki) o modyfikowanym uwalnianiu? Czy można je dzielić, rozgryzać, żuć, rozpuszczać? Takie pytania często zadają sobie lekarze, farmaceuci i pacjenci.

Odpowiedzi na te pytania znajdziesz w ChPL każdego leku, co sugeruje, że nie ma jednej zasady, obowiązującej dla wszystkich leków. W ChPL w pkt 3 „Postać farmaceutyczna" i 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania" znajdziesz informacje na ten temat.

Wstaw w rubryki tabeli 5.8 odpowiedzi w postaci „+", jeśli można wykonywać określoną czynność.

Tabela 5.8. Sposoby przyjmowania preparatów o modyfikowanym uwalnianiu – przykłady.

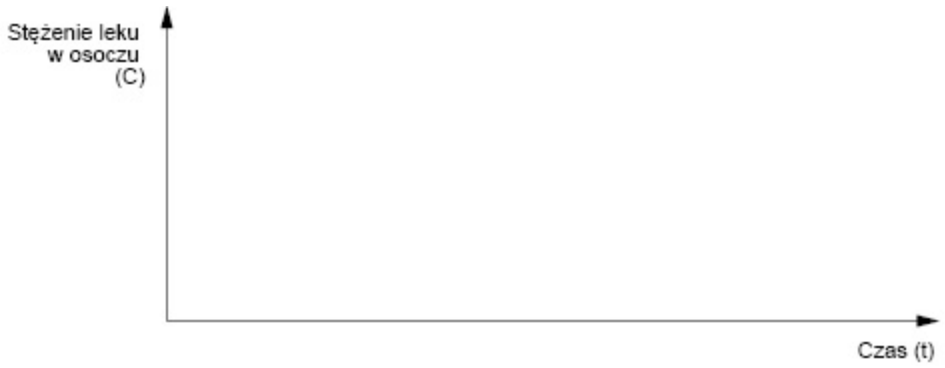
Lek	Czy można dzielić na pół?	Czy można rozgryzać?	Czy można rozpuszczać?
Biperyden (*Akineton SR*)			
Budezonid (*Cortiment MMX*)			
Bursztynian metoprololu (*Betaloc ZOK*)			
Diklofenak (*Olfen SR*)			
Lewodopa z benzerazydem (*Madopar HBS*)			
Olanzapina – *Zolaxa Rapid* (ODT)			
Orofar – pastylki twarde			
Teofilina (*Euphyllin long*)			

ZADANIE 9.

Nieprawidłowe stosowanie tabletek dojelitowych.

Pacjent przyjmuje bursztynian metoprololu w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (*Betaloc ZOK*). Pewnego razu w trakcie przyjmowania leku omyłkowo rozgryzł tabletkę i żuł ją. Jaki może być wpływ takiego zachowania pacjenta na stężenie leku w organizmie.

Narysuj na rycinie 5.4 odpowiedni wykres zmian stężenia w czasie po prawidłowym zastosowaniu leku Betaloc ZOK i po rozgryzieniu tabletki Betaloc ZOK.



Rycina 5.4. Zależności zmian osoczowych stężeń metoprololu uwalnianego z preparatu *Betaloc ZO*K w czasie.

Rozdział 6

WCHŁANIANIE (A – *ABSORPTION*)

ZADANIE 1.

Szybkość wchłaniania leku podawanego różnymi drogami.

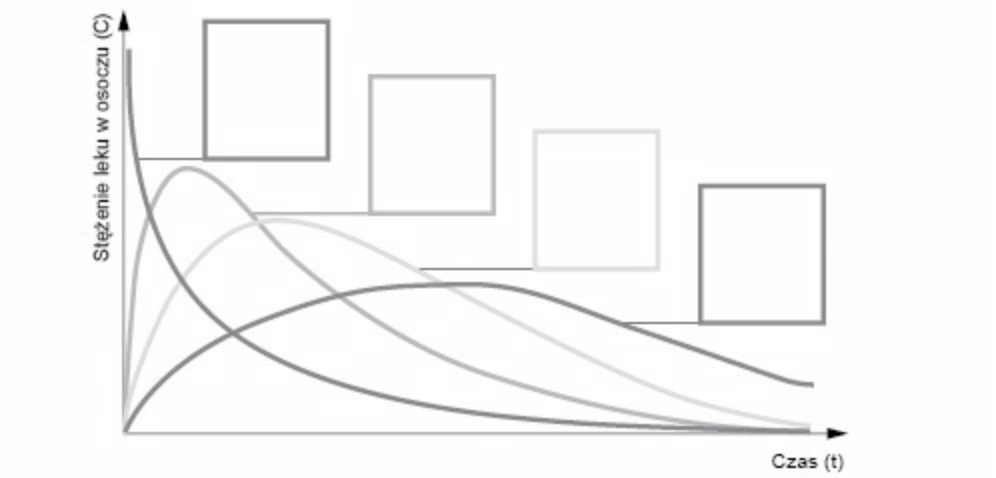
Mężczyzna, 61 lat, chory na zaawansowanego raka prostaty, w trakcie pobytu w szpitalu przyjmował morfinę różnymi drogami pozajelitowo (*i.v.*, *i.m.* i *s.c.*). Po powrocie do domu pacjent przyjmuje ten lek doustnie (*p.o.*). Każda z wymienionych dróg podania ma inny przebieg zmian stężenia leku w czasie, co w dużym stopniu uzależnione jest od etapu wchłaniania.

Na rycinie 6.1 wpisz w ramkach drogi podania morfiny u tego mężczyzny. Na podstawie wykresów zmian stężenia leku w czasie wskaż drogę, która pozwala na:

a. *osiągnięcie najwyższego maksymalnego stężenia leku w osoczu;*

b. *najszybsze osiągnięcie maksymalnego stężenia leku w osoczu;*

c. *najmniejsze fluktuacje stężeń leku w osoczu.*



Rycina 6.1. Przebieg zmian stężeń leku w czasie w zależności od drogi podania.

ZADANIE 2.

Wchłanianie leku po podaniu parenteralnym.

Na oddziałach intensywnej terapii leki podawane są głównie drogą dożylną, która omija etap wchłaniania. Nie każde podanie parenteralne leku omija ten etap, niektóre drogi podania wymagają jednak wchłonięcia leku.

W tabeli 6.1 wstaw „+", gdy wchłanianie jest niezbędne dla wywołania efektu leczniczego/diagnostycznego, a „–", gdy lek nie musi ulegać wchłanianiu.

Tabela 6.1. Sytuacje kliniczne pacjentów otrzymujących przykładowe leki parenteralnie.

Pacjent	Wchłanianie (+/–)
Pacjent we wstrząsie kardiogennym otrzymał dobutaminę we wlewie dożylnym za pomocą pompy infuzyjnej	
Pacjentowi, który doznał wstrząsu anafilaktycznego, podano adrenalinę domięśniowo	
W celu przeprowadzenia analgosedacji pacjentowi podano fentanyl podpajęczynówkowo	
Po zabiegu chirurgicznym pacjent otrzymał ketoprofen domięśniowo	
Przed zabiegiem chirurgicznym anestezjolog zlecił wykonanie próby uczuleniowej z penicyliną krystaliczną. Penicylinę podano śródskórnie	

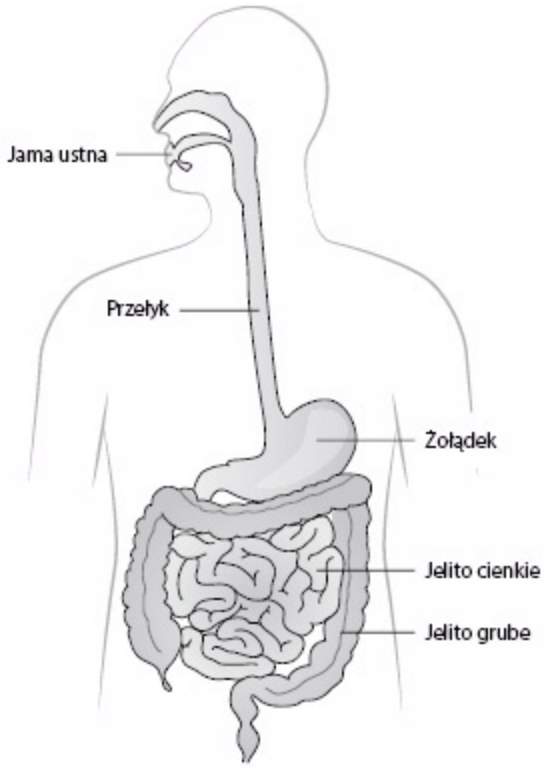
ZADANIE 3.

Wchłanianie z przewodu pokarmowego.

Mężczyzna w wieku 79 lat przyjmuje 15 różnych leków każdego dnia. W której części przewodu pokarmowego większość leków zostaje wchłonięta?

a. *Zakreśl na rycinie 6.2 tę część przewodu pokarmowego, z której wchłania się większość leków.*

b. *Zakreśl na rycinie 6.2 w inny sposób tę część przewodu pokarmowego, z której leki się nie wchłaniają.*



Rycina 6.2. Miejsca wchłaniania leku z przewodu pokarmowego.

c. *Wyjaśnij, dlaczego właśnie z tej części, którą zaznaczyłeś, leki wchłaniają się w największym stopniu? Spośród czynników wymienionych w tabeli 6.2 wskaż te, które decydują o preferencji tego miejsca wchłaniania.*

Tabela 6.2.

Kwaśne pH	Obojętne pH	Zasadowe pH
Znaczna powierzchnia wchłaniania	Długi czas przebywania leku	Znaczny stopień ukrwienia
Obecność enzymów trawiennych	Szybki pasaż jelitowy	Obecność enzymów metabolizujących CYP3A4
Obecność transporterów białkowych	Obecność mikrobioty	Obecność kosmków jelitowych

ZADANIE 4.

Właściwości chemiczne decydujące o wchłanianiu leku z przewodu pokarmowego.

Niektóre leki mogą wchłaniać się już w żołądku, a inne – dopiero w jelitach. O wchłanianiu mogą decydować właściwości chemiczne związku (kwasowość, stopień jonizacji), a z tym jest związane pH środowiska w świetle przewodu pokarmowego.

a. *Dla podanych w tabeli 6.3 przykładów leków określ, w której części przewodu pokarmowego wchłaniają się one w największym stopniu (wstaw znak „+” lub „–” do odpowiedniej rubryki).*

Tabela 6.3.

Lek	Żołądek	Jelito cienkie
Chlorowodorek morfiny		
Fenobarbital (pochodna kwasu barbiturowego)		
Fosforan kodeiny		
Kwas acetylosalicylowy		
Siarczan atropiny		

b. *Jaka właściwość tych leków determinuje miejsce ich wchłaniania?*

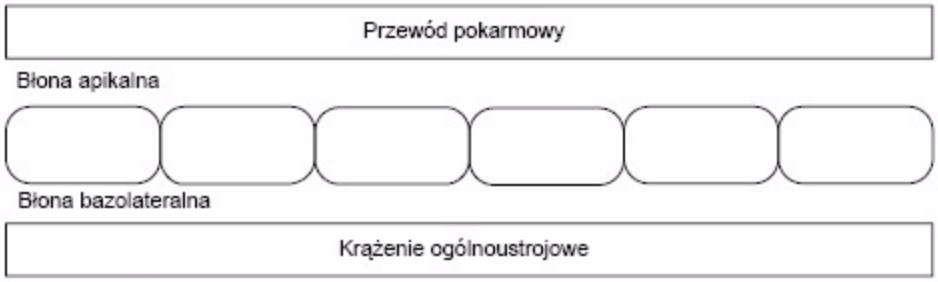
c. *Konstruowanie tabletek dojelitowych z kwasem acetylosalicylowym jest powszechne (Acard, Polocard…). Czy w świetle danych z tabeli 6.3 ma ono swoje uzasadnienie?*

ZADANIE 5.

Drogi wchłaniania leku na poziomie komórkowym.

Transport przez nabłonek przewodu pokarmowego może odbywać się dwiema drogami: paracelularną i transcelularną.

Zaznacz te drogi na rycinie 6.3, rysując odpowiednie strzałki. Która z tych dróg jest bardziej powszechna?

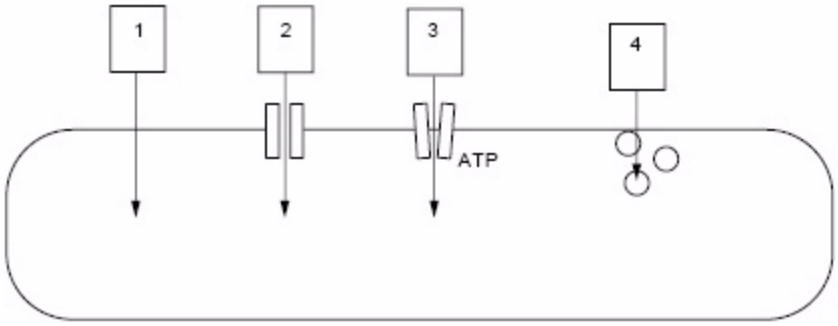


Rycina 6.3. Drogi transportu leków.

ZADANIE 6.

Mechanizmy transcelularnego transportu leku.

Przyjrzyjmy się bliżej transcelularnemu przenikaniu leku do organizmu. Rozpatrując jedną warstwę komórek – wymaga ono przeniknięcia przez dwie błony komórkowe (nie licząc siateczek śródplazmatycznych i błon organelli komórkowych). Może zachodzić w czterech mechanizmach zaznaczonych na rycinie 6.4.



Rycina 6.4. Mechanizmy transcelularnego transportu leku.

a. *Jak nazywają się te mechanizmy?*

b. *Uzupełnij tabelę 6.4, wskazując właściwości każdego z mechanizmów.*

Tabela 6.4. Właściwości mechanizmów transcelularnego transportu leków.

Mechanizm	1	2	3	4
Nazwy mechanizmów wchłaniania transcelularnego				
Wielkość cząsteczek leku, które podlegają temu mechanizmowi				
Lipofilność/hydrofilność cząsteczek leku				
Zachodzi wbrew gradientowi stężeń				
Maksymalna szybkość procesu jest uwarunkowana genetycznie				
Proces może być zahamowany przez inne cząsteczki				
Proces ulega wysyceniu				
Proces wymaga nakładu energii				

c. *Który z mechanizmów wchłaniania warunkuje najbardziej przewidywalną zależność dawka–efekt i w związku z tym jest najbardziej wskazany z punktu widzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii?*

ZADANIE 7.

Właściwości fizykochemiczne leków podlegających dyfuzji przez błony.

Wymień właściwości cząsteczek podlegających dyfuzji przez błony bez udziału transporterów:

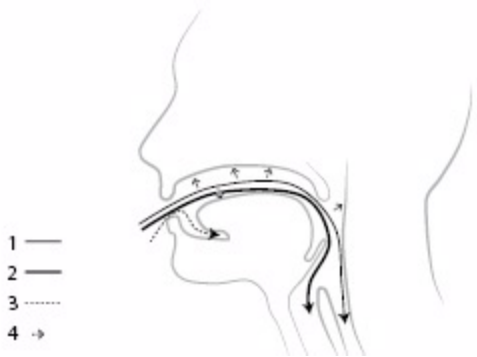
1. …
2. …
3. …

ZADANIE 8.

Miejsce wchłaniania leku po podaniu do jamy ustnej.

Jama ustna jest szczególnym miejscem, jeśli chodzi o podawanie leków. Zależnie od postaci i sposobu podania, lek zaaplikowany do jamy ustnej może mieć różne losy w organizmie. Inne może być miejsce wchłaniania leku po podaniu na błonę śluzową jamy ustnej, a inne – po połknięciu leku.

Na podstawie ryciny 6.5 określ drogę podania leku, a także miejsce jego uwalniania oraz wchłaniania i wpisz do tabeli 6.5.



Rycina 6.5. Droga podania leku a miejsce jego uwalniania i wchłaniania.

Tabela 6.5. Droga podania leku a miejsce jego uwalniania i wchłaniania.

	Nazwa drogi podania	Miejsce uwalniania leku	Miejsce wchłaniania leku
1			
2			
3			
4	**na śluzówkę jamy ustnej**		

ZADANIE 9.

Czynniki warunkujące prawidłowe wchłanianie leku, zależne od pacjenta.

Pacjent w aptece wykupuje różne leki przepisane przez lekarza do podania doustnego. Zapytał farmaceutę, w jaki sposób powinien zażywać leki, aby zachować ich prawidłowe wchłanianie.

a. *Podkreśl czynniki promujące prawidłowe wchłanianie leków, na które ma wpływ pacjent.*

b. *Które z niżej wymienionych czynników mogą przyspieszać wchłanianie?*

c. *Które z niżej wymienionych czynników mogą opóźniać wchłanianie?*

A. Przyjmowanie leku o stałych porach doby.

B. Obligatoryjne przyjmowanie leku na czczo.

C. Obligatoryjne przyjmowanie leku z wysokotłuszczowym posiłkiem.

D. Picie maceratu siemienia lnianego.

E. Popijanie czerwonym winem.

F. Popijanie leku dużą ilością wody (około 250 ml – 1 szklanka).

G. Popijanie leku mlekiem.

H. Popijanie leku piwem.

I. Popijanie leku wódką.

J. Przyjmowanie leku każdego dnia w podobnych warunkach.

K. Przyjmowanie leku z sokami owocowymi.

L. Spacerowanie.

M. Stosowanie preparatów probiotycznych.

N. Stosowanie środków przeczyszczających wzmagających perystaltykę jelit.

O. Zachowanie horyzontalnej postawy ciała.

d. *Połącz leki z punktami, które dotyczą prawidłowego ich przyjmowania (zapewniają wchłonięcie przewidzianej dawki i zmniejszają ryzyko działań niepożądanych).*

Kwas alendronowy: 1) … , 2) … , 3) … , 4) …

Lewotyroksyna: 1) … , 2) … , 3) …

Doksycyklina: 1) … , 2) … , 3) …

Siarczan żelaza: 1) … , 2) … , 3) …

Cyprofloksacyna: 1) … , 2) … , 3) …

Omeprazol: 1) … , 2) … , 3) …

Ketoprofen: 1) … , 2) … , 3) …

ZADANIE 10.

Czynniki wpływające na wchłanianie leku.

Na oddziale chorób wewnętrznych przebywają pacjenci, którzy otrzymują leki różnymi drogami. Na wchłanianie tych leków ma wpływ wiele czynników. Pamiętaj, że najlepiej wchłaniają się substancje **rozpuszczalne zarówno w lipidach, jak i w wodzie** oraz te, występujące w **formie niezjonizowanej**.

Przeanalizuj stosowany lek i sytuację. Podaj, jak taka sytuacja może wpłynąć na wchłanianie leku (tab. 6.6). Możesz wstawić słowa: „zwiększenie" lub „zmniejszenie".

Tabela 6.6. Wpływ sytuacji klinicznych na wchłanianie leku.

Opis leku	Sytuacja	Jak dana sytuacja wpłynie na wchłanianie leku A?
Pacjent stosuje lek A, który jest słabym kwasem, np. ketokonazol	Podano mu lek B, który podwyższa pH żołądka, np. omeprazol	
Lek A ma właściwości lipofilne	Pacjent przed zażyciem leku zjadł tłusty rosół	
Pielęgniarka podała lek Adomięśniowo	Tuż po podaniu leku Adomięśniowo pacjent był oklepywany i nasmarowany maścią rozgrzewającą (również w miejscu podania leku)	
Mężczyzna zażył lek Adoustnie o godz. 9.00 rano	Mężczyzna od rana uskarża się na częste oddawanie stolca	
Na skórę pleców kobiety naklejono kolejny system transdermalny zawierający fentanyl	Wieczorem kobieta miała wysoką gorączkę (39,5°C)	
Na skórę pleców kobiety naklejono kolejny system transdermalny zawierający fentanyl	Kobieta wzięła gorącą kąpiel	

ZADANIE 11.

Interakcje na etapie wchłaniania.

W poradni lekarskiej przyjmujesz pacjentów, którzy oprócz leków stosują inne substancje i preparaty ziołowe mające wpływ na wchłanianie tych leków. W aptece zauważasz, że pacjenci wykupują leki na recepty wystawione przez różnych lekarzy. Pomiędzy lekami mogą zachodzić interakcje. Zastanów się nad konsekwencjami interakcji przedstawionych w tabeli 6.7.

Wstaw do kolumny drugiej tabeli 6.7: ↑, ↓, brak wpływu „–”.

Tabela 6.7. Interakcje na etapie wchłaniania.

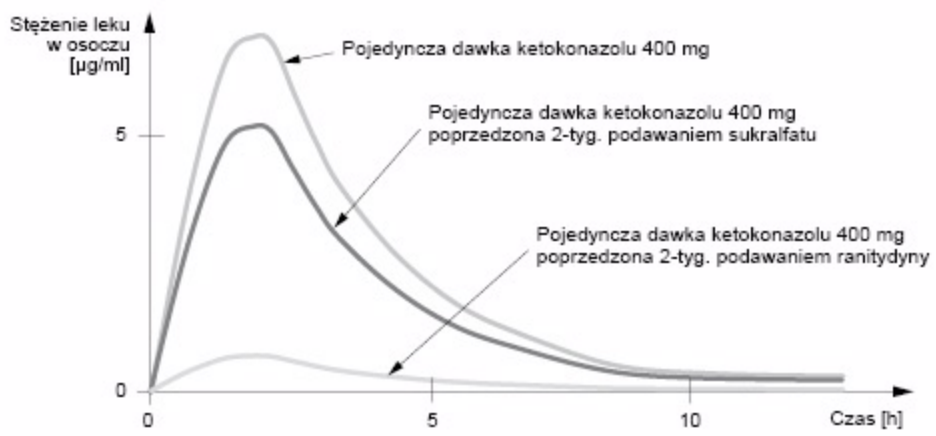
Przykład	Wpływna wchłanianie	Podaj efekt/mechanizm interakcji
Pacjentowi, który stosuje leki na nadciśnienie tętnicze – amlodypinę i indapamid, lekarz zapisał cyzapryd, lek prokinetyczny, przyspieszający pasaż przewodu pokarmowego. Jak cyzapryd wpłynie na wchłanianie leków kardiologicznych?		
Z powodu biegunki pacjent zastosował węgiel leczniczy. Pacjent stosuje regularnie dwa doustne leki przeciwcukrzycowe (metforminę i glipizyd). Jak węgiel może wpłynąć na ich wchłanianie?		
Młoda kobieta pije herbatę z kory kruszyny. Jak zmieni się wchłanianie preparatu etynyloestradiolu z lewonorgestrelem, który pacjentka stosuje w ramach doustnej antykoncepcji?		
Młody mężczyzna otrzymał znieczulenie nasiękowe za pomocą lidokainy z noradrenaliną. W jaki sposób noradrenalina wpływa na wchłanianie lidokainy?		

ZADANIE 12.

Interakcje lekowe na etapie wchłaniania (przykład I).

Stosowanie kilku leków jednocześnie może zmieniać ich wchłanianie. Takim przykładem jest ketokonazol, który wchłania się w żołądku w niskim pH.

Przeanalizuj rycinę 6.6, poszukaj dodatkowych informacji i uzupełnij tabelę 6.8.



Rycina 6.6. Zależność stężenia ketokonazolu od czasu w różnych warunkach. [Na podstawie wyników: Piscitelli i wsp., 1991].

Tabela 6.8. Interakcje ketokonazolu na etapie wchłaniania.

	Ketokonazol + ranitydyna	**Ketokonazol + sukralfat**
Efekt		
Mechanizm interakcji – wywnioskuj, analizując rycinę 6.6, i poszukaj dodatkowych informacji na temat interakcji*		
Sposób przeciwdziałania interakcji		
Inne leki, które wchodzą w interakcję z ketokonazolem według tych samych mechanizmów		

* Zachęcamy do korzystania z internetowych analizatorów interakcji lekowych. Dostępne są one w języku polskim na stronie informatora o lekach http://bil.aptek.pl/ oraz w języku angielskim na stronach https://www.medscape.com/ w zakładce Drugs & Diseases lub https://www.drugs.com/.

ZADANIE 13.

Interakcje lekowe na etapie wchłaniania (przykład II).

Antybiotyki tetracyklinowe nie powinny być przyjmowane jednocześnie z produktami zawierającymi II- i III-wartościowe kationy ze względu na interakcję w fazie wchłaniania.

a. *Wymień produkty lecznicze zawierające II- i III-wartościowe kationy: …*

b. *Wymień produkty spożywcze zawierające II- i III-wartościowe kationy: …*

c. *Jaki może być skutek połączenia tetracyklin z tymi kationami?*

d. *Wyjaśnij mechanizm tej interakcji.*

e. *Jeżeli pacjent nie może przyjmować wymienionych przez Ciebie produktów spożywczych czy leków zawierających II- i/lub III-wartościowe kationy jednocześnie z antybiotykami z grupy tetracyklin, to czy może w ogóle przyjmować te produkty podczas antybiotykoterapii? Co doradzisz w tym zakresie pacjentowi, wręczając mu receptę na tetracyklinę (ryc. 6.7)?*

Rycina 6.7. Sposób dawkowania produktów zawierających II- i III-wartościowe kationy podczas terapii z zastosowaniem doksycykliny.

ZADANIE 14.

Problemy z biodostępnością leku – alternatywne drogi podawania.

Doustna droga podania leku jest tańsza, bezpieczniejsza i łatwiejsza do zastosowania przez pacjenta, szczególnie gdy porównujemy ją z drogą pozajelitową. Niestety niektóre leki nie mogą być podawane

tą drogą, gdyż nie wchłaniają się lub ich biodostępność jest bardzo niewielka.

W tabeli 6.9 podano kilka przyczyn, dlaczego nie podaje się niektórych leków doustnie (aby uzyskać działanie ogólnoustrojowe). Dopisz do nich przykłady leków z rozsypanki:

Adrenalina

Bewacizumab

Enoksaparyna

Insulina

Lidokaina

Neomycyna

Nystatyna

Wankomycyna

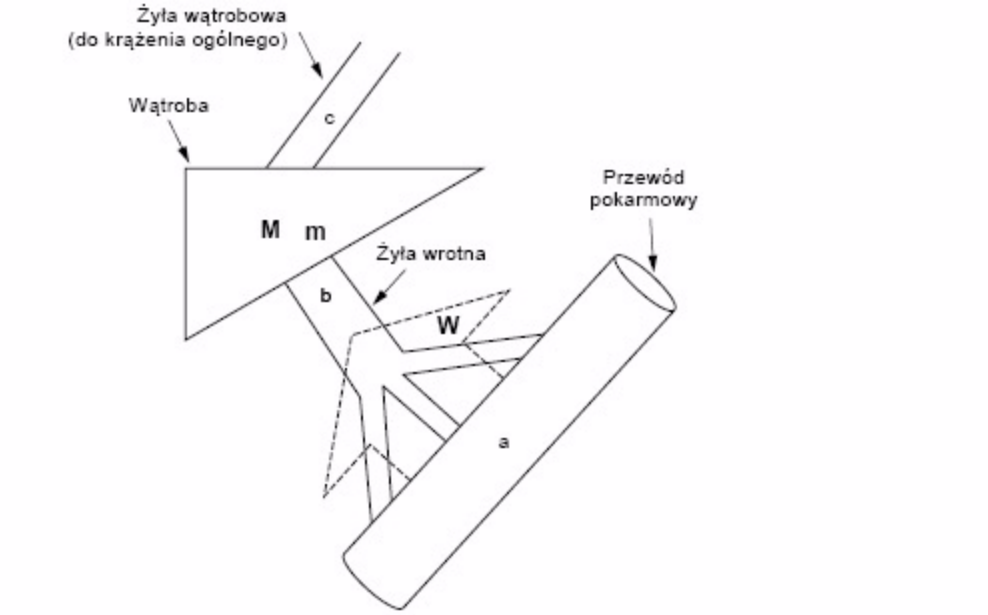
Tabela 6.9. Przyczyny i przykłady leków stosowanych pozajelitowo.

Są hydrofilne i nie przechodzą przez błonę komórkową	**Są metabolizowane przez enzymy trawienne**	**Są metabolizowane przy udziale mikrobioty**	**Są intensywnie metabolizowane w wątrobie/ ścianie jelita**

ZADANIE 15.

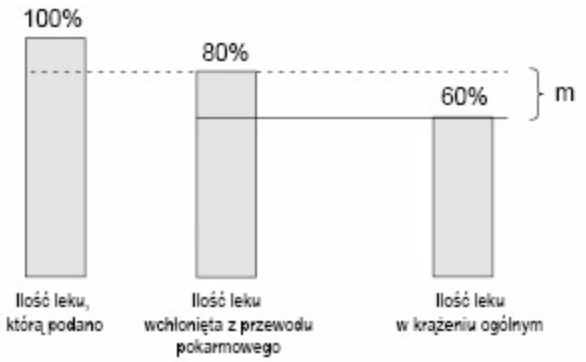
Biodostępność leku.

Biodostępność jest odsetkiem ilości podanego leku, który osiąga krążenie ogólne (ryc. 6.8 i 6.9).



a – podana doustnie dawka leku (100%)
b – % podanej doustnie dawki leku, wchłonięty z przewodu pokarmowego
c – % podanej doustnie dawki leku, który trafia do krążenia ogólnego (biodostępność)
c = b – b × m/100
m – % podanej doustnie dawki leku, zmetabolizowany w wątrobie
M – metabolizm leku podczas pierwszego przejścia przez wątrobę
W – wchłanianie leku

Rycina 6.8. Udział krążenia wrotnego w biodostępności leku.



m – % podanej doustnie dawki leku, zmetabolizowany w wątrobie

Rycina 6.9. Biodostępność leku.

a. *Na rycinie 6.10 nazwij procesy, które warunkują biodostępność.*

Rycina 6.10. Procesy warunkujące biodostępność leku po podaniu doustnym.

b. *Jakie procesy opisane akronimem LADME należy wziąć pod uwagę, określając biodostępność leków?*

c. *W tabeli 6.10 przedstawiono cztery leki: A–D oraz podano, w jakim procencie lek jest wchłaniany i w jakim procencie jest metabolizowany. Oblicz, jaka część dawki każdego z leków trafia do krążenia ogólnego – wyniki wpisz do tabeliw kolumnie c.*

Tabela 6.10. Obliczanie biodostępności leków.

Lek	a	b	m	c (biodostępność)
Lek A	100%	95%	5%	
Lek B	100%	70%	5%	
Lek C	100%	95%	70%	
Lek D	100%	50%	60%	

d. *W tabeli 6.11 podano przykłady leków. Oblicz brakujące wartości i wpisz w puste pola.*

Tabela 6.11. Obliczanie stopnia metabolizmu leku i biodostępności.

Lek	a	b	m	c(biodostępność)
Digoksyna	100%	95%*		63%
Doksepina	100%	95%*	55–87%	
Morfina	100%	95%*		30%**
Propranolol	100%	95%*		10%**
Werapamil	100%	90–92%		20–35%

* ChPL podaje informację, że lek bardzo dobrze się wchłania. Dla celów obliczeniowych przyjęliśmy, że wchłania się 95%.

** Mimo stosunkowo niskiej biodostępności leku macierzystego w organizmie występują aktywnemetabolity, które są choćby częściowo odpowiedzialne za działania terapeutyczne.

Aby lepiej zrozumieć wpływ stopnia wchłaniania i efektu pierwszego przejścia na biodostępność leku, zobacz animację na stronie http://icp.org.nz/ (należy wejść w zakładkę *Oral Availability*)1.

ZADANIE 16.

Wchłanianie a biodostępność leku.

W ChPL wenlafaksyny (ODT) przeczytałeś:

„Co najmniej 92% wenlafaksyny podanej w pojedynczej dawce doustnej w formie produktu o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita dostępność biologiczna wynosi od 40 do 45%”.

Z kolei w ChPL metoprololu przeczytałeś:

„Metoprolol po podaniu doustnym szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1,5–2 godzin. Biodostępność po podaniu pojedynczej dawki wynosi 50%”.

a. *Co się stało z lekami zaraz po wchłonięciu?*
b. *Co odpowiada za powstałą różnicę pomiędzy wchłanianiem a biodostępnością?*
c. *Czy biodostępność jest jednoznaczna z wchłanianiem?*

ZADANIE 17.

Porównanie biodostępności po podaniu doustnym i dożylnym.

Mężczyźnie w wieku 60 lat, z migotaniem przedsionków, podano w szpitalu werapamil dożylnie. Przy wypisie ze szpitala otrzymał ten sam lek w postaci doustnej.

W ChPL leku *Staveran*, który zawiera werapamil, przeczytałeś:

„Chlorowodorek werapamilu jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany w jelicie cienkim. Wchłanianie wynosi od 90 do 92%. Z powodu szybkiego metabolizmu

w wątrobie całkowita biodostępność werapamilu po podaniu doustnym wynosi od 20 do 35%".

A w ChPL leku *Isoptin SR-E*, który także zawiera werapamil, można przeczytać:
„Po podaniu doustnym więcej niż 90% werapamilu szybko wchłania się z jelita cienkiego. Średnia układowa biodostępność niezmienionego związku po podaniu pojedynczej dawki werapamilu o niemodyfikowanym uwalnianiu wynosi 22%, a werapamilu o przedłużonym uwalnianiu – około 33%, w wyniku znacznego stopnia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę".

Oblicz, jaka ilość werapamilu (w miligramach) osiągnie krążenie ogólne, w przypadku gdy pacjent zastosował w ciągu jednej doby:

1. *3 doustne tabletki o standardowym uwalnianiu leku Staveran 80 mg lub*
2. *1 doustną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu leku Isoptin SR-E 240 mg lub*
3. *5 ampułek (2 ml) werapamilu 2,5 mg/ml podanego dożylnie.*

Jaka jest biodostępność leku podanego dożylnie?

ZADANIE 18.

Efekt pierwszego przejścia.

W ChPL diklofenaku przeczytasz, że:
„(…) ponieważ około połowy substancji czynnej jest szybko metabolizowane w wątrobie (efekt „pierwszego przejścia"), całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 50%".

Oblicz, jaka ilość leku (w mg) osiągnie krążenie ogólne, w przypadku gdy pacjent zastosował:

1. *tabletkę dojelitową diklofenaku (preparat: Olfen 50) doustnie;*
2. *1 ampułkę (3 ml) leku w iniekcji domięśniowej (preparat: Diclac, 25 mg/1 ml);*
3. *tabletkę diklofenaku (preparat: Voltaren SR, 100 mg) – czy dla zapewnienia podobnego efektu jak w pkt 1 możliwe będzie przyjęcie połowy tabletki?*

Jaka ilość leku nie przejdzie do krążenia ogólnego? Co się z nią stanie?

ZADANIE 19.

Dobór dawki leku na podstawie biodostępności.

Na szpitalny oddział ratunkowy zgłosił się 24-letni mężczyzna z powodu bólu wynikającego z rozwoju nowotworu jądra prawego. Pacjent do tej pory był leczony paracetamolem i ibuprofenem. Chory przy przyjęciu określa ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej

z promieniowaniem do pośladków i ud – według numerycznej skali od 1 do 10 – na 8. Otrzymał morfinę dożylnie w dawce 3 mg i ból ustąpił. W celu kontynuacji terapii i ustalenia dobowego zapotrzebowania na morfinę lekarz przepisał mu ten lek w tabletkach do stosowania doustnie – co 4 godziny w dawce odpowiadającej 3 mg morfiny podanej dożylnie.

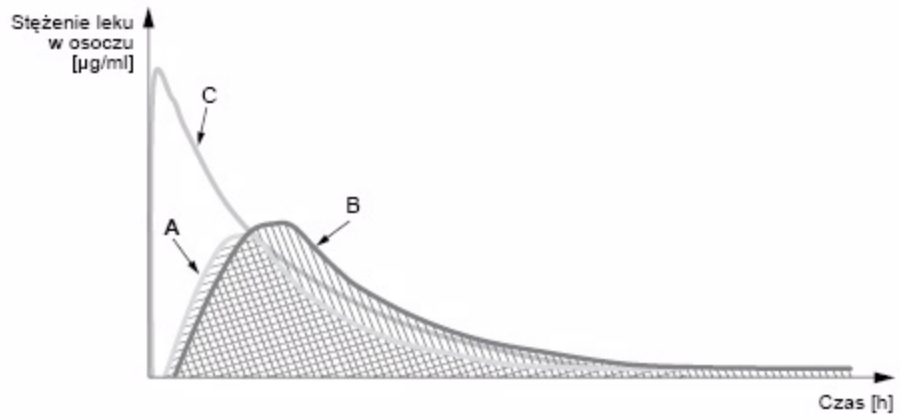
Oblicz jednorazową doustną dawkę morfiny dla tego pacjenta.

Na rynku jest dostępny preparat: *Sevredol* tabletki powlekane 20 mg, którego bezwzględna biodostępność wynosi 20–40%.

ZADANIE 20.

Dostępność biologiczna bezwzględna i względna.

Porównywano dwa leki wyprodukowane przez dwie firmy farmaceutyczne, tj. preparaty A i B zawierające tę samą substancję czynną w tej samej dawce. Preparat A ma postać tabletki do podania doustnego, a preparat B – kapsułki. Wielkości pola powierzchni pod krzywą stężenie–czas ($AUC_{0-\infty}$) dla tych preparatów po jednorazowym podaniu wynoszą odpowiednio: 450 μg/ml/h (tabletka – preparat A), 550 μg/ml/h (kapsułka – preparat B). Oprócz powyższych jest jeszcze preparat C do podania dożylnego, którego $AUC_{0-\infty}$ wynosi 800 μg/ml/h po jednorazowym podaniu tej samej dawki, która jest w preparatach A i B (ryc. 6.11).



Rycina 6.11. Przebieg zmian stężenia preparatów A, B i C w czasie.

a. *Oblicz dostępność biologiczną bezwzględną substancji czynnej w preparacie A.*

b. *Oblicz dostępność biologiczną bezwzględną substancji czynnej w preparacie B.*

c. *Oblicz dostępność biologiczną względną substancji czynnej w preparacie A względem preparatu B.*

Porównywano AUC leku A (badany) względem leku B (referencyjny) – w tej samej dawce i postaci. Otrzymano średnią wartość względnej dostępności biologicznej 85% (90% przedziały ufności: 78–95%). Wartość estymatora przedziałowego względnej dostępności biologicznej powinna mieścić się w zakresie 80–125%.

d. *Wskaż, czy omawiane preparaty A i B można uznać za równoważne biologicznie, opierając się na znajomości wartości AUC.*

ZADANIE 21.

Różnice w parametrach dostępności biologicznej.

W ChPL leków podawanych doustnie w pkt 5.2 dotyczącym właściwości farmakokinetycznych znajdziesz informację o dostępności biologicznej leku, która informuje Cię, jaka część dawki dostanie się do krążenia centralnego. Określa się dostępność biologiczną bezwzględną, gdy porównuje się z podaniem dożylnym (biodostępność po podaniu dożylnym wynosi 100%) i dostępność biologiczną względną, gdy porównuje się dwa preparaty podawane pozanaczyniowo tą samą drogą, np. drogą doustną:

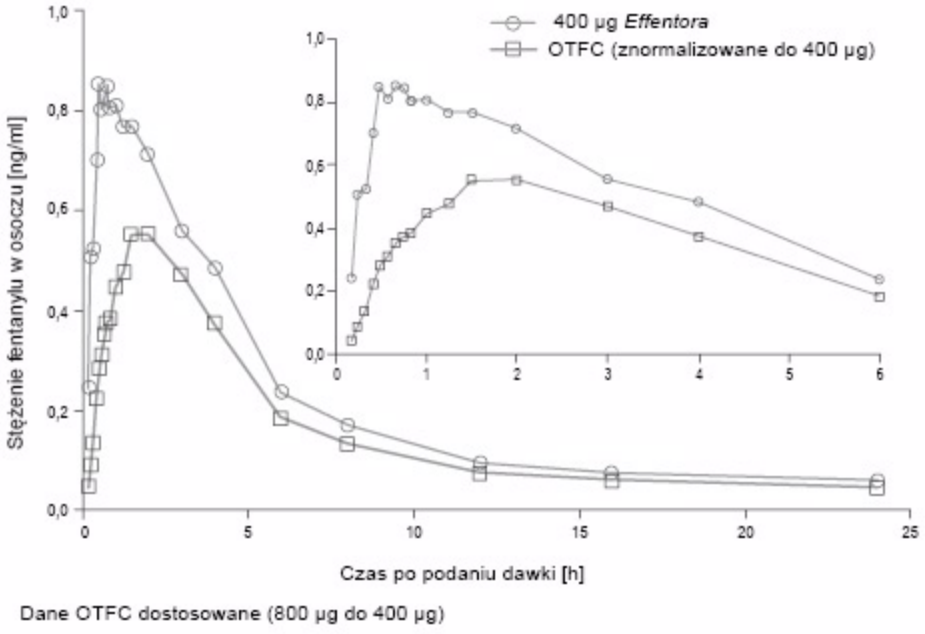
Dostępność biologiczna bezwzględna = $(AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}) \times 100\%$

Dostępność biologiczna względna (lek A względem leku B) = $(AUC_A/AUC_B) \times 100\%$

W celu określenia biorównoważności produktów leczniczych, oprócz porównania wartości AUC, analizuje się także stężenie maksymalne (C_{max}) oraz czas, po którym zostanie osiągnięte C_{max}, czyli t_{max} po podaniu jednorazowym.

Dwie firmy farmaceutyczne wyprodukowały dwa przeciwbólowe produkty lecznicze, każdy z nich zawiera fentanyl w dawce 400 µg, w tabletkach dopoliczkowych. Oznaczono stężenia fentanylu (odpowiednio dla preparatów: *Effentora* i cytrynianu fentanylu

(OTFC – *oral transmucosal fentanyl citrate*) w czasie. Jak wynika z ryciny 6.12, leki te osiągają w różnym czasie stężenie maksymalne (C_{max}), a zatem różnią się między sobą t_{max} i C_{max}.


400 µg Effentora
OTFC (znormalizowane do 400 µg)
Stężenie fentanylu w osoczu [ng/ml]
Czas po podaniu dawki [h]
Dane OTFC dostosowane (800 µg do 400 µg)

Rycina 6.12. Średnie stężenia w osoczu a czas. Profile po pojedynczych dawkach leków Effentora i OTFC (oral transmucosal fentanyl citrate) u zdrowych pacjentów. [Na podstawie: http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Effentora.pdf].

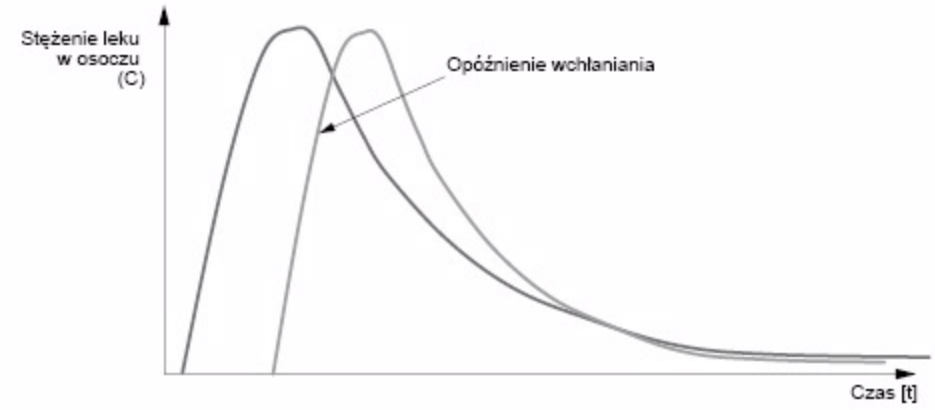
a. *Odczytaj z wykresu wartości t_{max} i C_{max} dla omawianych preparatów fentanylu.*

b. *Jakie znaczenie dla spodziewanego efektu przeciwbólowego mogą mieć różnice w wyżej wymienionych parametrach?*

ZADANIE 22.

Przyczyny opóźnienia wchłaniania leków.

U pacjenta po podaniu leku początek jego działania pojawił się z większym opóźnieniem niż wynikałoby to z informacji zawartych w ChPL. Może to być skutkiem opóźnienia uwalniania lub wchłaniania leku. Taki efekt został przedstawiony na rycinie 6.13.



Rycina 6.13. Opóźnienie wchłaniania.

Jakie czynniki mogą przyczynić się do opóźnienia (lub przyspieszenia) uwalniania i/lub wchłaniania leku? Do podanych w tabeli 6.12 przyczyn dopisz „przyspiesza", „opóźnia", „nie ma wpływu" na uwalnianie/wchłanianie.

Tabela 6.12. Czynniki wpływające na uwalnianie i/lub wchłanianie.

	Wpływ na uwalnianie	**Wpływ na wchłanianie**
Niewielki stopień wiązania z białkami osocza		
Przyjęcie tabletki o spowolnionym uwalnianiu		
Przyjęcie leku na czczo		
Spowolniona perystaltyka jelit		
Słaby przepływ krwi w śluzówce jelit		
Wiązanie leku ze składnikami pokarmu		
Obfity posiłek		
Rozgryzienie stałej postaci leku		
Rozpuszczenie tabletki w wodzie przed podaniem		

ZADANIE 23.

Wpływ glikoproteiny P na wchłanianie leków.

Glikoproteina P występuje w błonie apikalnej enterocytów, gdzie hamuje wchłanianie niektórych ksenobiotyków. Ksenobiotyki mogą być nie tylko substratami dla glikoproteiny P, lecz także hamować lub nasilać jej aktywność.

Podane niżej leki rozmieść w tabeli 6.13:

Amitryptylina
Cyklosporyna P
Dabigatran
Digoksyna
Dziurawiec
Escytalopram
Itrakonazol
Karbamazepina
Klarytromycyna
Loperamid
Ryfampicyna
Sok z grejpfruta
Werapamil

Tabela 6.13. Substraty, inhibitory i induktory glikoproteiny P.

Substraty	Inhibitory	Induktory

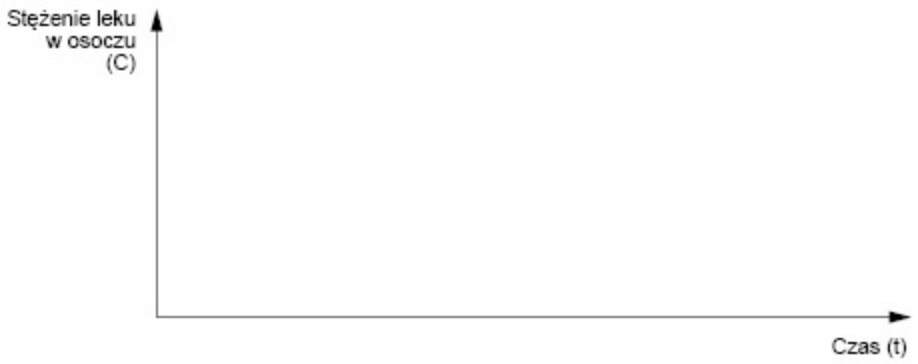
ZADANIE 24.

Interakcje leków na etapie wchłaniania.

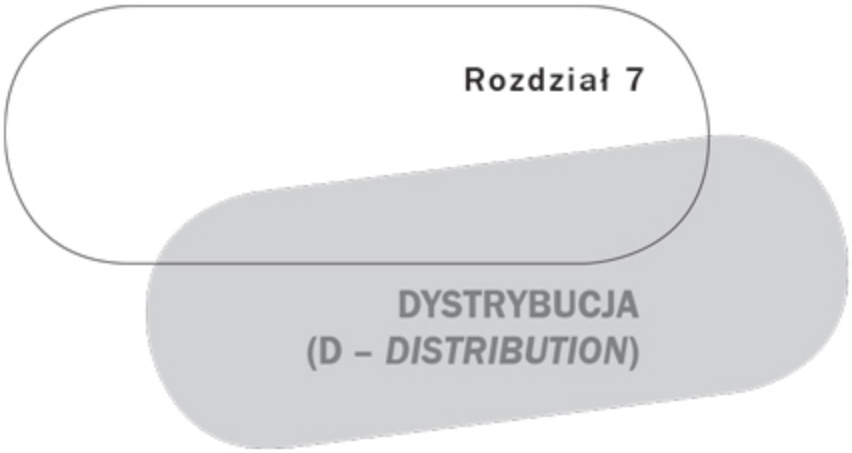
Kobieta, lat 59, stosuje ewerolimus w dawce 10 mg z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Przyjmuje ona również werapamil z powodu migotania przedsionków (u tej pacjentki β-adrenolityki są przeciwwskazane). ChPL ewerolimusa (*Afinitor*, pkt 4.4 i 5.2) informuje, że lek jest substratem oraz

umiarkowanym inhibitorem glikoproteiny P. Werapamil (ChPL *Isoptin*, pkt 4.5) jest substratem i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P. ChPL werapamilu podaje, że AUC ewerolimusu może wzrosnąć ponad 3-krotnie przy jednoczesnym stosowaniu z werapamilem (ChPL *Isoptin*, pkt 4.5).

Dlaczego AUC ewerolimusu może wzrosnąć? Jakie mogą być tego konsekwencje? Narysuj wykres C(t) na rycinie 6.14 dla ewerolimusu podawanego bez werapamilu i z werapamilem.



Rycina 6.14. Przebieg zmian stężenia ewerolimusu w czasie w obecności werapamilu i bez werapamilu.



Kiedy lek znajdzie się już w krążeniu ogólnym, podróżuje w organizmie wraz z krwią i przemieszcza się do tkanek. Nasze rozważania często możemy uprościć do sytuacji, w której przestrzeń wszystkich lokalizacji, do których dociera lek, jest jednorodna, a lek ulega w niej swobodnemu i równomiernemu rozmieszczeniu.

ZADANIE 1.

Podział organizmu na kompartmenty.

Lek po wchłonięciu się lub po podaniu donaczyniowym rozpoczyna podróż w organizmie i dociera w różnym stopniu do poszczególnych miejsc. Jeśli ulega równomiernemu i jednoczasowemu rozmieszczeniu w całym organizmie, to taką sytuację opisuje model jednokompartmentowy. W przypadku modelu jednokompartmentowego mają zastosowanie wszystkie rozważania przedstawione w poniższych zadaniach. Jednakże często lek dociera w większym stopniu do miejsc dobrze ukrwionych, a w mniejszym stopniu (lub z istotnym opóźnieniem) do miejsc słabiej ukrwionych

i wówczas organizm dzielimy na kompartment centralny i tkankowy (głęboki) – model dwukompartmentowy.

Uporządkuj miejsca, do których dociera lek, według stopnia ukrwienia tkanek i wpisz do tabeli 7.1:

Gruczoły wewnętrznego wydzielania

Kości

Mięśnie szkieletowe

Mózg

Nerki

Ośrodkowy układ nerwowy

Płuca

Płyn mózgowo-rdzeniowy

Tkanka tłuszczowa

Wątroba

Więzadła

Tabela 7.1. Podział organizmu na kompartmenty.

Miejsca dobrze ukrwione (kompartment centralny)	Miejsca słabiej ukrwione (kompartment tkankowy)

ZADANIE 2.

Dystrybucja leków do kompartmentów.

Lek, aby wywrzeć działanie terapeutyczne, musi dotrzeć do miejsca, w którym działa. Oznacza to, że w przypadku wielu leków – znając wskazania do stosowania – można określić, w których miejscach

organizmu lek osiąga istotne stężenie (lub dane miejsce może stanowić dla tego leku kompartment centralny).

Na podstawie informacji o leku i jego wskazaniach wybierz miejsca (podano je w zadaniu 1), do których dany lek może być dystrybuowany, i wpisz je do tabeli 7.2.

Tabela 7.2. Dystrybucja leków.

Difenhydramina	**Enoksaparyna**	**Klindamycyna**
Doksycyklina	**Tiamazol**	**Ketoprofen**
Tiopental	**Propranolol**	**Digoksyna**
Gentamycyna	**Ceftriakson**	**Bromowodorek skopolaminy**

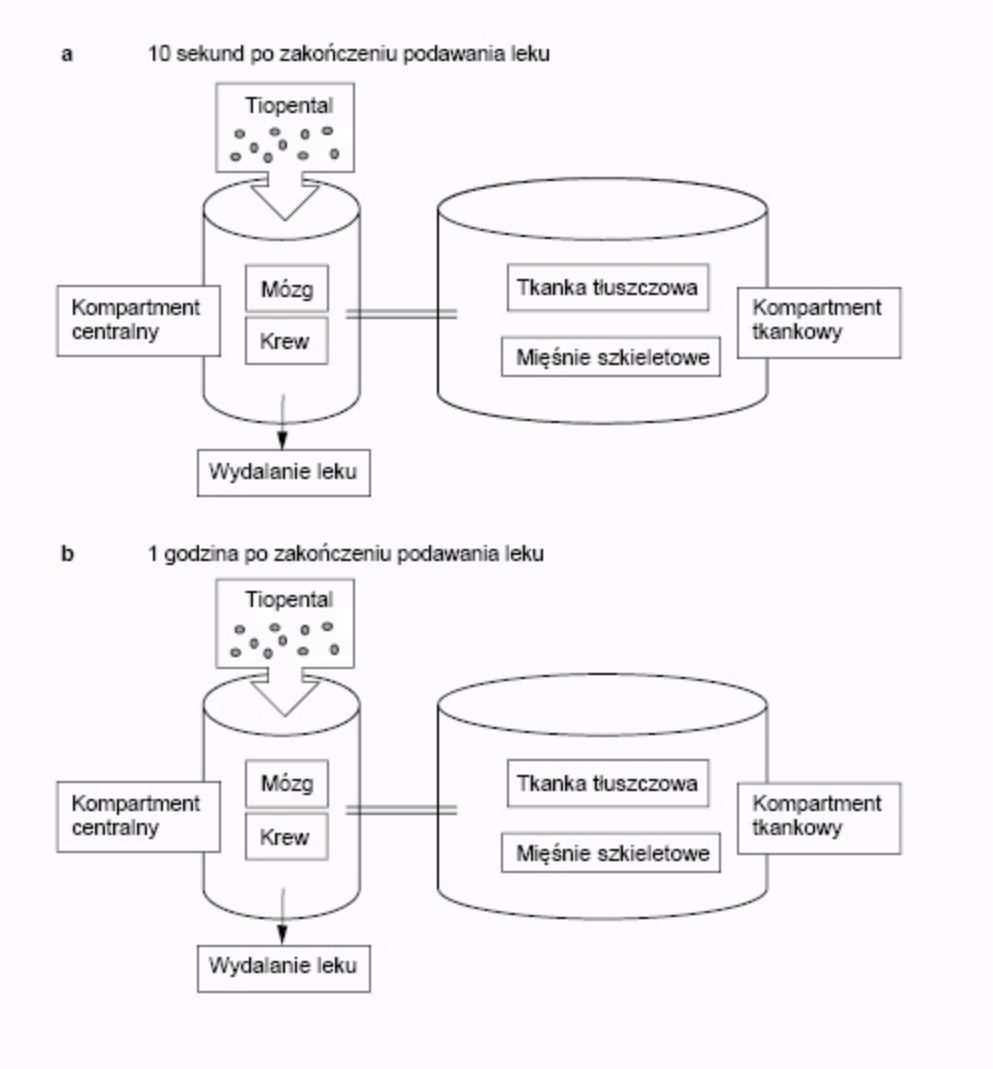
ZADANIE 3.

Dystrybucja i redystrybucja na przykładzie tiopentalu.

Pacjentowi, 34 lata, przygotowywanemu do zabiegu chirurgicznego podano tiopental w iniekcji dożylnej (trwającej 20 sekund) w celu indukcji znieczulenia ogólnego. Zaraz po zakończeniu podawania leku pacjent utracił przytomność. Bez dalszego podawania leków znieczulenia ogólnego pacjent odzyskałby przytomność w ciągu 5 minut, jednak przez kilkanaście kolejnych godzin wciąż odczuwałby senność i znużenie.

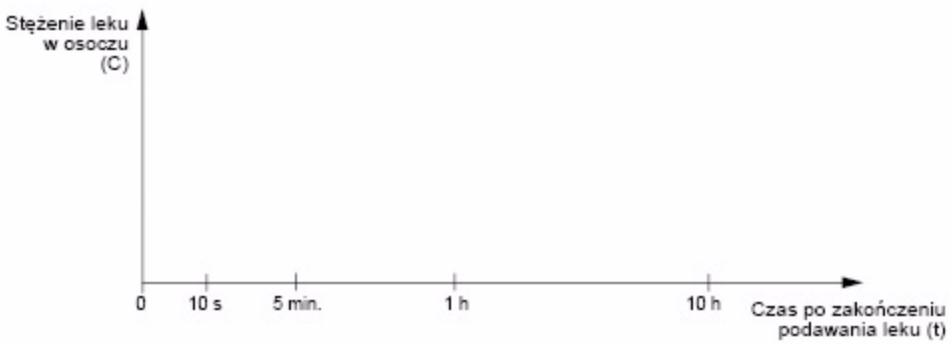
W przypadku tego leku do kompartmentu centralnego zaliczamy krew i mózg, a do kompartmentu tkankowego – tkankę tłuszczową i mięśnie. Zwróć uwagę, że w przypadku wielu innych leków mózg zalicza się do kompartmentu tkankowego.

a. *Na rycinie 7.1a i b narysuj schematycznie, w jakich lokalizacjach rozmieszczony jest tiopental w punktach czasowych „10 sekund" i „1 godzina". Narysuj rozmieszczenie 10 kulek, które będą symbolizowały całość leku podanego pacjentowi.*



Rycina 7.1a–b. Rozmieszczenie tiopentalu w organizmie.

b. *Na podstawie opisu, rycin oraz treści ChPL tiopentalu (pkt 5.2) narysuj w układzie współrzędnych na rycinie 7.2 wykresy zależności C(t) w:*



Rycina 7.2. Zmiana stężeń tiopentalu w kompartmentach w zależności od czasu.

1. *osoczu;*
2. *mózgu;*
3. *mięśniach i tkance tłuszczowej.*

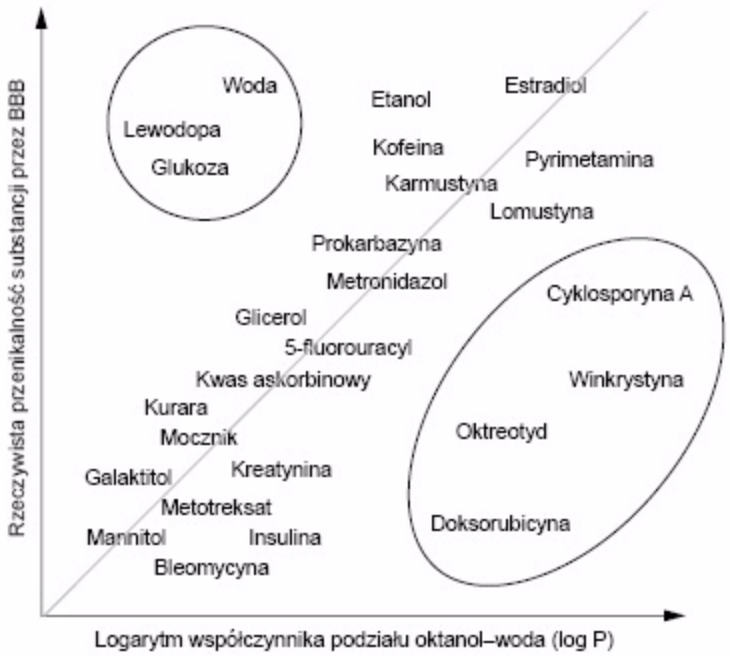
ZADANIE 4.

Czynniki decydujące o przechodzeniu leków przez barierę krew–mózg (BBB – *Blood-Brain Barrier*).

Podstawowym parametrem fizykochemicznym określającym przenikanie leku przez barierę krew–mózg jest współczynnik podziału – P (określany jako stosunek stężeń substancji w dwóch niemieszających się rozpuszczalnikach w stanie równowagi [Bodor, Buchwald, 1999], zazwyczaj n-oktanolu i wodzie, prezentowany także jako jego logarytm, log P). Parametr ten można znaleźć w bazie danych, np. https://www.guidetopharmacology.org/. Wyższa wartość współczynnika świadczy o wyższej lipofilności związku

i odwrotnie. Rycina 7.3 ilustruje zależność przenikania przez barierę krew–mózg od P. Zależność ta jest znacząca, jednak są wyjątki, punkty odstające, które zaznaczono okręgami.

Jakie mechanizmy sprawiają, że log P nie jest wystarczający dla predykcji przenikania tych substancji przez BBB?



Rycina 7.3. Zależność przenikania substancji przez BBB w zależności od współczynnika podziału P.

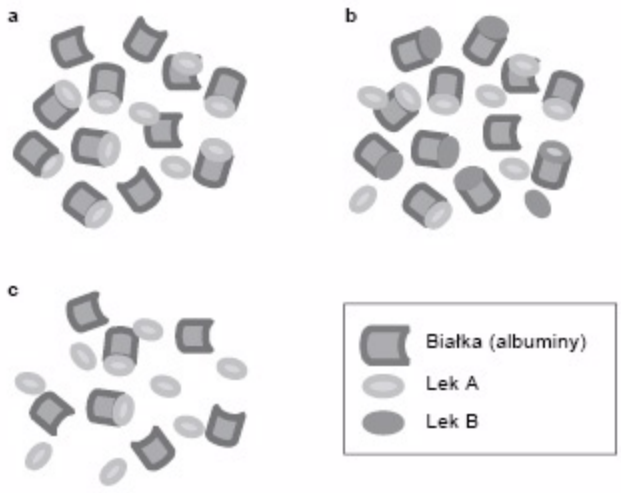
ZADANIE 5.

Wiązanie leków z białkami.

W trakcie podróży leku w układzie krwionośnym cząsteczki leku ulegają w pewnym stopniu niespecyficznemu wiązaniu z białkami osocza. Frakcja wolna (*unbound fraction*) to frakcja leku

niezwiązana z białkami, która może przenikać do tkanek i wywierać efekt terapeutyczny. Frakcja związana z białkami nie penetruje do tkanek i nie wykazuje działania farmakologicznego, stanowi jedynie „rezerwuar” frakcji wolnej.

a. *Pacjentowi podano lek A. Na podstawie ryciny 7.4a określ, w jakim procencie lek A wiąże się z białkami, a jaki jest odsetek frakcji wolnej leku?*



Rycina 7.4a–c. Stopień wiązania leków z białkami.

b. *Oprócz leku A dodatkowo podano pacjentowi lek B, który wypiera lek A z połączeń białkowych (displacer). Czy wpłynęło to na stopień wiązania leku A z białkami osocza? Określ, w jakim procencie lek A w obecności leku B wiąże się z białkami, a jaki jest odsetek frakcji wolnej leku A (ryc. 7.4b)?*

c. *Na skutek rozwoju marskości wątroby u pacjenta wystąpiła hipoalbuminemia. Czy wpłynęło to na stopień wiązania leku A z białkami osocza? Określ, w jakim procencie lek A,*

w przypadku hipoalbuminemii, wiąże się z białkami, a jaki jest odsetek frakcji wolnej leku (ryc. 7.4c)?

d. *Co dzieje się z nadmiarem wolnej frakcji leku A? Czy schematyczne zmiany przedstawione powyżej mogą mieć znaczenie kliniczne? Jeśli tak, to jakie?*

e. *Tabela 7.3 przedstawia różne interakcje dotyczące* wiązania leków z białkami osocza. *Jakie mogą być efekty tych interakcji?*

Tabela 7.3. Efekty interakcji leków na poziomie wiązania z białkami.

Lek A	Lek B/sytuacja kliniczna	Efekt
Glimepiryd	Kwas acetylosalicylowy	
Warfaryna	Kotrimoksazol	
Fenytoina	Postępująca marskość wątroby z hipoalbuminemią	
Kwas walproinowy	Zespół nerczycowy z hipoalbuminemią	

f. *Sprawdź, w jakim procencie leki wymienione w tabeli 7.3 wiążą się z białkami osocza. Istotne klinicznie interakcje mogą dotyczyć leków, które wiążą się z białkami osocza w więcej niż 60%.*

W celu lepszego zilustrowania problemu wiązania się i wypierania leków z połączeń białkowych posłuż się animacjami dostępnymi na http://icp.org.nz/ (zakładka *Protein binding*).

ZADANIE 6.

Zmiana stężenia wolnej frakcji leku na skutek interakcji na poziomie wiązania się z białkami.

U młodej, 25-letniej kobiety chorującej na padaczkę oznaczono stężenia kwasu walproinowego w postaci wolnej oraz jego stężenie całkowite (w postaci wolnej i związanej z białkami): odpowiednio 10 µg/ml i 50 µg/ml.

a. *Oszacuj, w jakim stopniu lek wiązał się z białkami osocza.*

   Pacjentka z powodu przeziębienia rozpoczęła kurację kwasem acetylosalicylowym. Mogło to skutkować wyparciem kwasu walproinowego z połączeń z albuminami osocza i zwiększeniem stężenia frakcji wolnej.

b. *Oblicz, jakie będzie stężenie wolnej frakcji kwasu walproinowego, jeśli w następstwie zastosowania ASA dojdzie do zmniejszenia wiązania kwasu walproinowego z białkami osocza do 60%.*

ZADANIE 7.

Czynniki decydujące o dystrybucji leków.

W zadaniach powyżej przedstawiono miejsca w organizmie człowieka, do których leki docierają łatwiej i szybciej osiągają tam odpowiednie stężenie.

Wymień czynniki, które decydują o łatwości docierania leków do różnych miejsc organizmu.

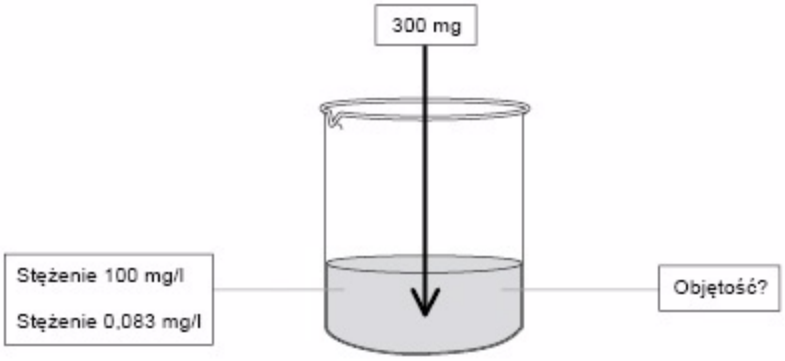
ZADANIE 8.

Objętość dystrybucji.

Do parametrów farmakokinetycznych powiązanych z procesem dystrybucji należą: objętość dystrybucji (V_d) i współczynnik dystrybucji (Δ). Ten ostatni uważa się za bardziej przydatny w praktyce klinicznej. Wartości wyżej wymienionych parametrów dla poszczególnych substancji leczniczych znajdziesz w ich ChPL (punkt 5.2).

Wyobraź sobie, że pacjent może być przedstawiony jako pojemnik z płynem. Istotnie, woda w naszym organizmie jest zawarta w określonej przestrzeni. Pacjentowi choremu na reumatoidalne zapalenie stawów podano 300 mg infliksymabu w pojedynczym wlewie dożylnym. Zaraz po podaniu leku stwierdzono, że jego stężenie w osoczu wynosi 100 mg/l.

Drugiemu pacjentowi – mężczyźnie z migotaniem komór – podano dożylnie 300 mg amiodaronu. Wkrótce po podaniu stwierdzono, że stężenie tego leku w osoczu wynosi 0,083 mg/l (ryc. 7.5).



Rycina 7.5. Analiza objętości dystrybucji.

a. *Jaka jest objętość przestrzeni organizmu pacjenta, w której zostały rozmieszczone te leki?*

b. *Co wyliczone wartości mówią o rozmieszczeniu tych leków w organizmie?*

Znając definicję stężenia (masa substancji/objętość roztworu), można zapisać, że:

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

gdzie: D – pojedyncza dawka leku (przy założeniu 100% biodostępności i że lek natychmiast rozmieścił się w całej przestrzeni, do której miał dotrzeć);
C_0 – ekstrapolowane stężenie leku w osoczu w czasie t_0.

ZADANIE 9.

Obliczanie objętości dystrybucji.

Pacjent o masie ciała 70 kg przyjął doustnie jednorazową dawkę 1000 mg amoksycyliny. Wkrótce po podaniu leku zmierzono jego stężenie w osoczu, które wyniosło 30 mg/l.

Oblicz objętość dystrybucji leku. Co oznacza ta wartość?

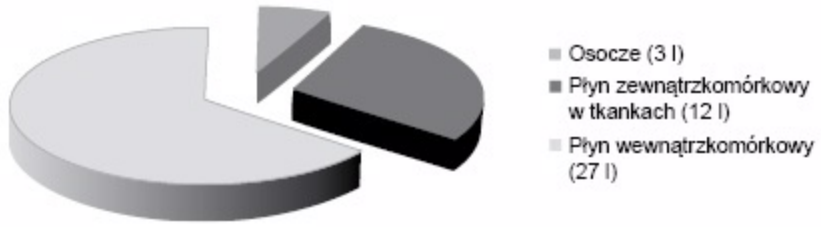
Wyraź ją w jednostkach objętości [l] oraz w jednostkach objętości na jednostkę masy ciała pacjenta [l/kg] (ten parametr jest zwany współczynnikiem dystrybucji). Przyjmij założenie 90%

biodostępności amoksycyliny po podaniu doustnym oraz że stężenie określone powyżej jest stężeniem w czasie t_0.

ZADANIE 10.

Określenie rozmieszczenia leku na podstawie objętości dystrybucji.

Zawartość wody w organizmie młodego dorosłego człowieka o przeciętnej masie ciała (70 kg) wynosi około 60%, czyli 42 l. Woda ta znajduje się w różnych przestrzeniach organizmu – przedstawionych na rycinie 7.6. Objętość dystrybucji leku może być odniesiona do objętości tych przestrzeni.



Rycina 7.6. Zawartość wody w organizmie.

Mężczyzna o masie ciała 70 kg, przyjęty na oddział szpitalny, stosuje wiele leków, m.in. gentamycynę, digoksynę, enoksaparynę, metotreksat, paracetamol, alendronian i prednizon.

Z ChPL tych leków dowiesz się, że:

Alendronian – „początkowo przenika do tkanek miękkich, a następnie szybko do kości lub jest wydalany w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi, z wyjątkiem tkanki kostnej, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów". Według innego źródła objętość dystrybucji alendronianu wynosi około 2500 l.

Digoksyna – „objętość dystrybucji jest duża (Vd = 510 litrów u zdrowych ochotników)".

Enoksaparyna – „objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny wynosi około 5 litrów".

Gentamycyna – „objętość dystrybucji jest w przybliżeniu równa objętości wody pozakomórkowej (u dorosłych 50**–** 55% masy ciała). Objętość dystrybucji gentamycyny na kilogram masy ciała wynosi u młodych dorosłych 0,25 l/kg".

Metotreksat – „po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała). Po osiągnięciu stanu stacjonarnego wartość ta wynosi od 0,4 do 0,8 l/kg (40–80% masy ciała)".

Paracetamol – „objętość dystrybucji wynosi od 0,9 l/kg do 1,8 l/kg i nie zmienia się wraz z wiekiem".

Prednizon – „objętość dystrybucji wolnej frakcji leku wynosi 0,86–1,81 l/kg mc.".

Zauważ, że w ChPL leków czasami podawana jest objętość dystrybucji w [l], a czasami w [l/kg], co oznacza, że podano współczynnik dystrybucji (Δ).

Na podstawie powyższych danych ustal, do jakich przestrzeni organizmu powyższe leki ulegają dystrybucji – uzupełnij tabelę 7.4.

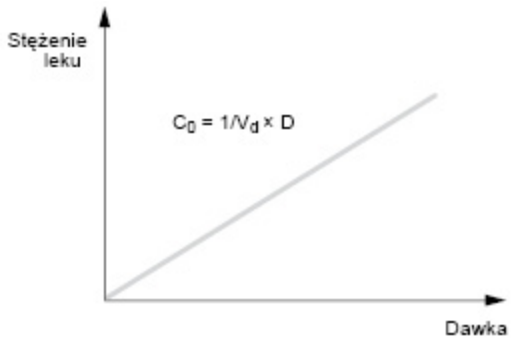
Tabela 7.4. Rozmieszczenie leków w organizmie.

Lek obecny		Kumulacja w określonej tkance/miejscu organizmu
Osocze	**Płyn zewnątrz- i/lub wewnątrzkomórkowy**	

ZADANIE 11.

Obliczanie dawki nasycającej na podstawie objętości dystrybucji.

W większości przypadków początkowe stężenie leku w organizmie jest wprost proporcjonalne do jego podanej dawki. Odwrotność wartości objętości dystrybucji jest współczynnikiem proporcjonalności w tej zależności (ryc. 7.7).



Rycina 7.7. Współczynnik proporcjonalności zależności stężenia leku a dawka.

Aby oszacować dawkę leku, którą należy podać w celu szybkiego uzyskania docelowego stężenia leku w osoczu, należy skorzystać z tej zależności. Jeśli stężenie to ma być utrzymywane w organizmie przez dłuższy czas (stężenie stacjonarne), tę dawkę nazywamy wtedy dawką nasycającą (*loading dose*).

Milrinon jest lekiem przeznaczonym do krótkotrwałej terapii dożylnej niewydolności krążenia. Jego docelowe stężenie w osoczu powinno wynosić 0,13 mg/l.

Oblicz dawkę nasycającą milrinonu, jaką należy podać pacjentowi o masie ciała 100 kg na początku terapii, aby szybko uzyskać to stężenie. Objętość dystrybucji milrinonu wynosi 0,38 l/kg.

ZADANIE 12.

Zmiana dawkowania leku na podstawie znajomości docelowego stężenia.

Mężczyzna w wieku 49 lat, o masie ciała 80 kg, stosuje teofilinę (*Theovent*), ale po 2 tygodniach stosowania tego leku nie uzyskano efektu. Oznaczono stężenie leku we krwi i uzyskano wartość 5 mg/l. Zakres terapeutyczny stężeń dla teofiliny wynosi: 8–20 mg/l. Współczynnik dystrybucji – 0,45 l/kg.

a. *Jaką dawkę dobową stosował pacjent w momencie oznaczenia stężenia teofiliny?*
b. *Jak należy zmienić dawkowanie teofiliny, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne 10 mg/l.*

ZADANIE 13.

Wpływ różnych czynników na objętość dystrybucji.

Objętość dystrybucji, choć stanowi cechę charakterystyczną dla danego leku, nie jest wartością stałą, ale podlega zmienności osobniczej. Ilustrują to przykłady zebrane w tabeli 7.5.

Tabela 7.5. Czynniki zmieniające objętość dystrybucji.

Sytuacja	Dlaczego zmieniła się objętość dystrybucji?
Objętość dystrybucji wielu leków hydrofilnych u kobiet w ciąży może być zwiększona nawet o 40% w stosunku do czasu sprzed ciąży	
Objętość dystrybucji antybiotyków beta-laktamowych u pacjentów oddziałów intensywnej terapii może wzrastać 2-krotnie	
Objętość dystrybucji antybiotyków aminoglikozydowych u wcześniaków, w przeliczeniu na kilogram masy ciała, jest 2–3 razy większa niż u osób dorosłych	
Współczynnik dystrybucji wielu leków hydrofilnych u osób otyłych może być niższy niż u osób z prawidłową masą ciała	
Współczynnik dystrybucji wielu leków lipofilnych u osób otyłych może być wyższy niż u osób z prawidłową masą ciała	

Co jest przyczyną zmiany objętości dystrybucji u wymienionych pacjentów?

ZADANIE 14.

Występowanie glikoproteiny P.

Białkiem występującym w wielu miejscach organizmu jest glikoproteina P. Odgrywa ona ważną rolę w dystrybucji wielu leków, a także bierze udział w ich wchłanianiu i wydalaniu.

Podaj, jaką funkcję pełni w określonych miejscach glikoproteina P, poprzez określenie jej wpływu na poszczególne procesy: wchłaniania, dystrybucji do OUN i wydalania (tab. 7.6).

Tabela 7.6. Funkcje glikoproteiny P.

Miejsce występowania glikoproteiny P	**Funkcja glikoproteiny P – określ poprzez podanie kierunku transportu leków**
Błona apikalna enterocytów	
Śródbłonek naczyń włosowatych mózgu	
Kanaliki żółciowe	
Kanaliki nerkowe	
Komórki nowotworowe	

ZADANIE 15.

Następstwa stosowania induktorów lub inhibitorów glikoproteiny P.

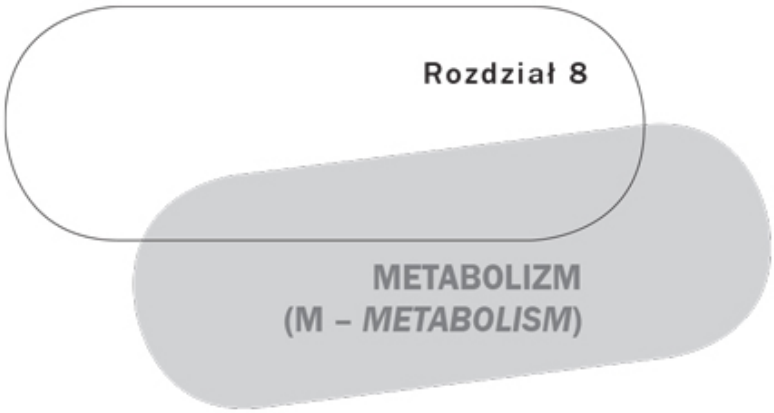
W tabeli 7.7 podano przykłady pacjentów, którzy otrzymują leki transportowane przez glikoproteinę P. Zarówno leki, jak i osobnicze cechy pacjentów mogą hamować lub indukować aktywność glikoproteiny P.

Określ, jak zmieni się stężenie leku w miejscu jego działania, jak zmieni się wchłanianie i wydalanie leku w danej sytuacji, w której aktywność glikoproteiny P może ulec modyfikacji.

Tabela 7.7. Interakcje leków związane z funkcjonowaniem glikoproteiny P.

	Wpływ na wchłanianie	**Wpływ na stężenie w miejscu działania**	**Wpływ na wydalanie**
Mężczyzna stosuje z powodu migotania przedsionków digoksynę. Lekarz dołączył werapamil, który hamuje aktywność glikoproteiny P. Jaki to może mieć wpływ na digoksynę, która jest substratem glikoproteiny P?			
Kobieta stosuje od kilkunastu miesięcy amitryptylinę z dobrym efektem leczenia depresji. Od 2 mies. rozpoczęła terapię gruźlicy m.in. ryfampicyną, która jest induktorem glikoproteiny P. W jaki sposób ryfampicyna może wpłynąć na amitryptylinę?			
Młody mężczyzna jest od 4 tyg. leczony escytalopramem z powodu depresji. Badania genetyczne przeprowadzone u tego pacjenta wykazały obecność allela C w pozycji 3435 genu *ABCB1*, co prowadzi do większej aktywności glikoproteiny P			

Mężczyzna przyjmuje cyklosporynę po przeszczepieniu nerki. Jego żona, zmartwiona jego złym samopoczuciem i przygnębieniem, zakupiła mu preparat z dziurawca, który jest induktorem glikoproteiny P			



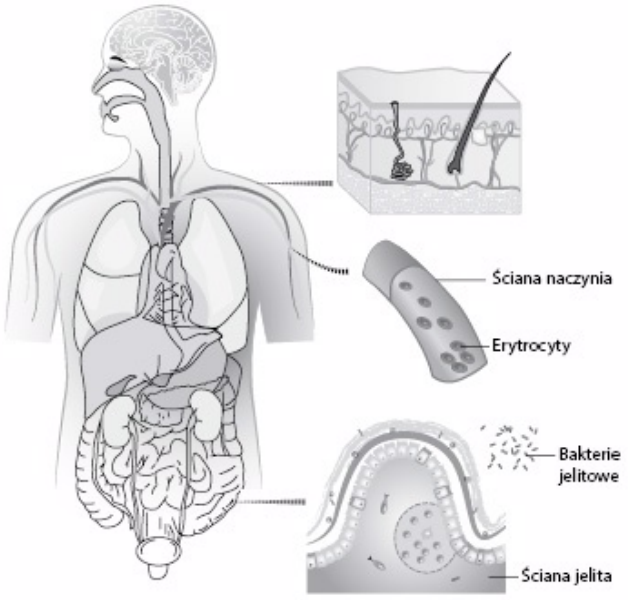
Lek w czasie „podróży” po organizmie może ulegać przekształceniu do form nieaktywnych lub aktywnych. Proces ten określany jest jako metabolizm albo biotransformacja.

ZADANIE 1.

Miejsce metabolizmu leków.

Podstawowym miejscem metabolizmu leków jest wątroba, ale nie ogranicza się on jednak do tego narządu i może zachodzić w każdej komórce, a nawet poza nią.

a. *Wykonując to zadanie, wskaż miejsca w organizmie, w których może zachodzić metabolizm leków (ryc. 8.1).*



Rycina 8.1. Miejsca metabolizmu leków.

b. *Dopasuj przykłady leków podanych niżej do miejsc na rycinie, w których w przeważającym stopniu podlegają one biotransformacji:*

Cyklezonid
Dipropionian beklometazonu
Imipenem
Latanoprost
Lit
Metyldopa
Monoazotan izosorbidu
Nadtlenek benzoilu
Nitroprusydek sodu
Propranolol
Sukcynylocholina
Sulfasalazyna

Zwróć uwagę, że dotychczas zakładaliśmy niezależność procesów

wchłaniania i metabolizmu. Tymczasem metabolizm zachodzi już na etapie wchłaniania: w świetle przewodu pokarmowego (mikrobiota), w enterocytach (CYP3A4/5).

ZADANIE 2.

Efekty metabolizmu. Rodzaje metabolitów. Prolek.

Metabolizm leków nie zawsze oznacza ich inaktywację. W tabeli 8.1 przedstawiono trzy typowe sytuacje związane z metabolizmem leków.

Tabela 8.1. Schematy metabolizmu leków.

Podany lek – aktywny	A →	Metabolit – nieaktywny
Podany lek – aktywny	B →	Metabolit – aktywny
Podany lek – nieaktywny	C →	Metabolit – aktywny

a. *Jakiego rodzaju przekształceniom (według schematu w tabeli: A, B czy C) podlegają poniższe leki:*

Amiodaron
Diazepam
Klopidogrel
Kodeina
Kwetiapina
Morfina
Oksazepam
Omeprazol
Paracetamol
Peryndopryl
Petydyna
Spironolakton

b. Jeżeli aktywny lek jest metabolizowany do aktywnych metabolitów - (sytuacja B w tab. 8.1), powstające związki mogą mieć różne rodzaje aktywności (tab. 8.2).

Tabela 8.2. Aktywne metabolity.

Podany lek – aktywny	Metabolit – aktywny terapeutycznie, działa podobnie jak lek macierzysty	
	Metabolit – aktywny terapeutycznie, działa inaczej niż lek macierzysty	
	Metabolit – aktywny, działa niekorzystnie na organizm pacjenta	

Dopasuj te spośród wymienionych powyżej leków (podpunkt a tego zadania), które są metabolizowane do aktywnych metabolitów, do sytuacji przedstawionych w tabeli 8.2.

c. Zdarza się, że lek jest podawany w postaci nieaktywnej (prolek), która jest aktywowana w organizmie. Przyczyny podawania leku w postaci nieaktywnej mogą być różne.

Dopasuj wymienione poniżej leki do jednej lub kilku przyczyn, dla których są one podawane jako proleki.

1. Poprawa wchłaniania leku: …
2. Unikanie działań niepożądanych leku: …
3. Umożliwienie przechodzenia leku przez barierę krew–mózg: …
4. Umożliwienie działania formy aktywnej leku w określonym miejscu/komórce/patogenie: …
5. Wydłużenie działania leku: …

A. Acyklowir

B. Aksetyl cefuroksymu

C. Cyklezonid

D. Eteksylen dabigatranu

E. Kapecytabina

F. Kwas acetylosalicylowy (w dawce przeciwbólowej/przeciwgorączkowej)

G. Latanoprost

H. L-dopa

I. Metyldopa

J. Penicylina benzatynowa

K. Peryndopryl

L. Rabeprazol

M. Walgancyklowir

ZADANIE 3.

Aktywne metabolity.

Leki w trakcie metabolizmu są przekształcane do form aktywnych i/lub nieaktywnych.

Zakreśl te związki, które są czynne farmakologicznie (tab. 8.3).

Tabela 8.3. Schematy metabolizmu leków.

Podany lek	Metabolity		
Diazepam	Nordazepam	Oksazepam	Glukuronid oksazepamu
Acyklowir	Monofosforan acyklowiru	Difosforan acyklowiru	Trifosforan acyklowiru
Aksetyl cefuroksymu	Cefuroksym		
Azatriopryna	6-merkaptopuryna		
Cholekalcyferol	25-hydroksycholekalcyferol	Kalcytriol	
Cyklezonid	C21-demetylopropionylo-cyklezonid		
Cyklofosfamid	4-hydroksycyklofosfamid		
Fluoksetyna	Norfluoksetyna		
Kapecytabina	5'-deoksy-5-fluorocytydyna (5'DFCR) 5'-deoksy-5-fluorourydyna (5'DFUR) 5-fluorouracyl (5-FU)	Dihydro-5-fluorouracyl (FUH2) Kwas 5-fluoroureidopriopionowy (FUPA)	α-fluoro-β-alanina (FBAL)
Kaptopryl	Dwusiarczek kaptoprylu		
Kwas acetylosalicylowy	Kwas salicylowy		
Morfina	Morfino-3-glukuronian	Morfino-6-glukuronian	
Peryndopryl	Peryndoprylat		

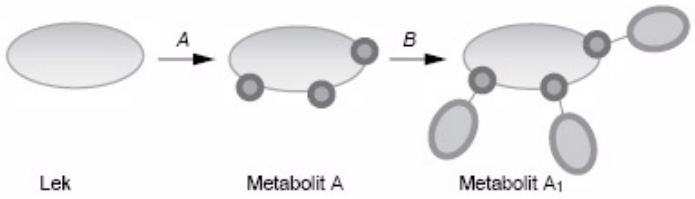
Spironolakton	Kanrenon	7α-tiometylo-spironolakton	
Sulfasalazyna	Sulfapirydyna	Mesalazyna	Acetylosulfapirydyna
Symwastatyna	β-hydroksykwas symwastatyny		

ZADANIE 4.

Fazy metabolizmu.

Proces metabolizmu leków zachodzi z reguły w dwóch fazach.

Na podstawie ryciny 8.2 uzupełnij tabelę 8.4.



Rycina 8.2. Fazy metabolizmu leków.

Tabela 8.4. Fazy metabolizmu leków.

	A	B
Nazwa fazy		
Jakie reakcje chemiczne zachodzą w tej fazie?		
Jakie grupy enzymów uczestniczą w tej fazie?		
Jaki jest efekt metabolizmu tej fazy?		

ZADANIE 5.

Fazy metabolizmu na przykładach.

W tabeli 8.5 przedstawiono kilka sytuacji, w których zastosowano różne leki. Leki te mogą ulegać obu wymienionym w poprzednim zadaniu fazom lub tylko jednej z nich.

Uzupełnij tabelę, wpisując informację na temat fazy metabolizmu leku.

Tabela 8.5. Fazy metabolizmu leków – przykłady.

Sytuacja/lek	Faza metabolizmu
22-letnia kobieta z powodu bólu głowy zastosowała paracetamol w dawce jednorazowej 500 mg. Której fazie metabolizmu uległa większość dawki paracetamolu?	
Kobieta przedstawiona powyżej miała bardzo ciężką migrenę i zażyła 10 tabletek leku w ciągu doby, przekraczając maks. dawkę dobową paracetamolu (4 g). Jakim fazom metabolizmu podlega paracetamol w takiej sytuacji?	
35-letni mężczyzna, z obawy przed wizytą u stomatologa, zażył midazolam. Jakim fazom metabolizmu podlega ten lek?	
35-letnia kobieta z zespołem lęku uogólnionego stosuje lorazepam. Lekarz wybrał dla niej ten lek, ponieważ pacjentka dodatkowo ma niewydolność wątroby. Którym fazom metabolizmu podlega ta benzodiazepina?	
U 50-letniego pacjenta leczonego izoniazydem z powodu gruźlicy (300 mg, 1 × na dobę) stwierdzono objawy neuropatii obwodowej stóp i rąk. Mógł to być objaw nadmiernej kumulacji leku, a pacjent jest prawdopodobnie tzw. wolnym metabolizerem. Z przebiegu której fazy metabolizmu wynika jego odmienna odpowiedź na izoniazyd?	
U pewnego pacjenta leczonego irynotekanem, z powodu zmniejszonej aktywności metabolizującego lek enzymu, obserwuje się niepożądane działania irynotekanu, takie jak zagrażająca życiu neutropenia i biegunka. W której fazie metabolizmu uczestniczy enzym o zmniejszonej aktywności?	
Pewien pacjent leczony z powodu POChP przyjmuje, oprócz leków podstawowych, także preparat teofiliny o przedłużonym uwalnianiu. Mężczyzna przyjmuje lek regularnie, jednak bez oczekiwanego efektu. Może to być skutkiem palenia tytoniu. Metabolizm której fazy może być zaburzany przez palenie tytoniu?	

ZADANIE 6.

Udział cytochromu P-450 w metabolizmie leków.

Cytochrom P-450 (CYP) stanowi dużą rodzinę enzymów. Na rycinie 8.3 podano najważniejsze z nich, które są zaangażowane w metabolizm leków.

Rycina 8.3. Udział izoenzymów cytochromu P-450 w metabolizmie leków.

Wymienione poniżej leki, używki, produkty spożywcze wstaw w odpowiednie miejsca w tabeli 8.6.

Etanol
Fenobarbital
Fenytoina
Flukonazol
Fluoksetyna
Karbamazepina
Metoprolol
Omeprazol
Paracetamol
Ryfampicyna
Rytonawir
Składniki dymu tytoniowego

Sok grejpfrutowy
Teofilina
Warfaryna
Werapamil

Tabela 8.6. Przykłady substratów, inhibitorów i induktorów izoenzymów cytochromu P450.

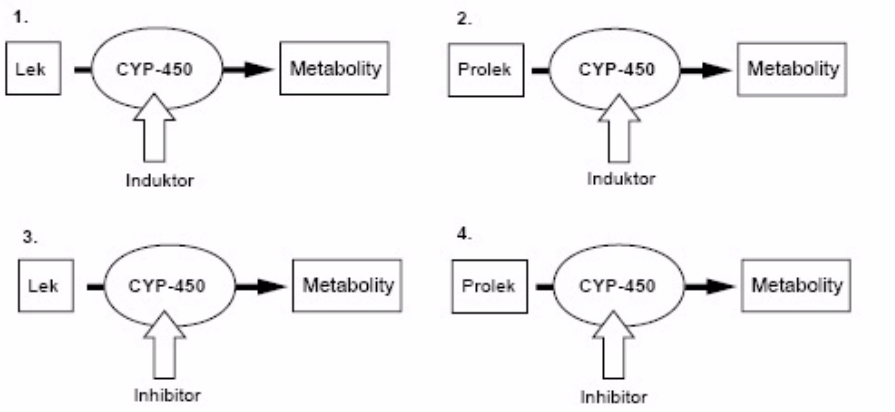
Izoenzym CYP	Substraty	Inhibitory	Induktory
3A			
2C			
2D			
2E1			
1A2			

ZADANIE 7.

Interakcje leków na poziomie cytochromu P-450. Inhibitory i induktory metabolizmu.

Zróżnicowany wpływ leków na aktywność enzymów CYP jest przyczyną licznych klinicznie istotnych interakcji lekowych.

Przeanalizuj cztery sytuacje (1–4) przedstawione na rycinie 8.4 i uzupełnij tabelę 8.7, wpisując do pustych rubryk odpowiednie cyfry.



Rycina 8.4. Różne rodzaje przebiegu metabolizmu leków.

Tabela 8.7. Wpływ induktorów i inhibitorów CYP na efekt działania leku.

		Zmiana aktywności CYP	
		Nasilona	**Osłabiona**
Efekt działania leku (terapeutyczny lub toksyczny)	Nasilony		
	Osłabiony		

ZADANIE 8.

Interakcje leków na poziomie metabolizmu.

Poniższym czterem historiom interakcji lekowych u pacjentów przypisz mechanizm interakcji pokazany na rycinach z zadania 7 (ryc. 8.4, sytuacje 1–4). Ponadto uzupełnij tabelę 8.8[2]. Dla ułatwienia skorzystaj z tabeli 8.6 z zadania 6.

1. Pacjent z utrwalonym zastawkowym migotaniem przedsionków stosuje warfarynę. Ze względu na niedawno rozpoznaną padaczkę z napadami

uogólnionymi toniczno-klonicznymi rozpoczął terapię karbamazepiną (z powodu nietolerancji leków I rzutu).

2. Pacjent po angioplastyce wieńcowej stosuje m.in. klopidogrel. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lekarz dodał do terapii omeprazol.
3. Pacjent z miażdżycą tętnic wieńcowych stosuje symwastatynę. Ponieważ lekarz zmobilizował go, „żeby zadbał o swoją dietę", pacjent zwiększył udział owoców w swoich posiłkach (banany, grejpfruty, pomarańcze, jabłka).
4. Pacjent stosuje recepturowe proszki dzielone, przygotowane według recepty (ryc. 8.5).

<table>
<tr><td colspan="3">Recepta

Świadczeniodawca</td></tr>
<tr><td colspan="2">Pacjent

PESEL</td><td>Oddział NFZ

Uprawnienia dodatkowe</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rp

Codeini phosphatis 0,03
Phenobarbitali 0,05
Lactosi 0,1
M.f.pulv., D.t.d. No 20
D.S. Doustnie, jeden proszek 1 raz dziennie, przed snem.

Sześćset mg fosforanu kodeiny
Jeden gram fenobarbitalu</td><td>Odpłatność

Odpłatność

Odpłatność

Odpłatność

Odpłatność</td></tr>
<tr><td>Data wystawienia

Data realizacji „od dnia"</td><td colspan="2">Dane i podpis lekarza</td></tr>
</table>

Rycina 8.5. Recepta na proszki dzielone stosowane przez pacjenta.

Tabela 8.8. Interakcje leków na etapie metabolizmu – przykłady.

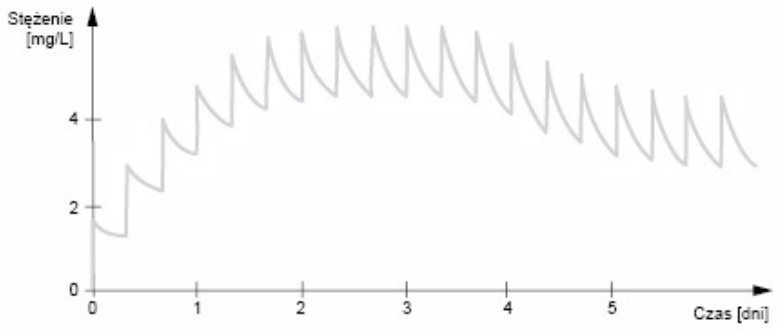
Pacjent	Mechanizm interakcji	Efekt interakcji
1		
2		
3		
4		

Oprócz interakcji farmaceutycznej i farmakodynamicznej można oczekiwać interakcji farmakokinetycznej na poziomie metabolizmu między kodeiną a fenobarbitalem.

ZADANIE 9.

Autoindukcja metabolizmu leku.

Pacjent chory na padaczkę stosuje karbamazepinę 3 razy dziennie w dawce jednorazowej 200 mg. Na rycinie 8.6 pokazano zależność stężenia leku od czasu w ciągu pierwszych 5 dni terapii (pominięto czas trwania wchłaniania).



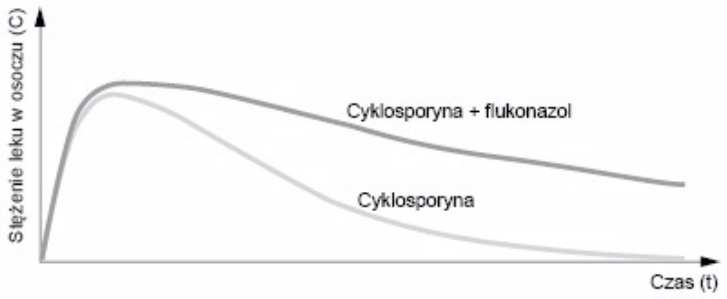
Rycina 8.6. Zmiany stężenia kabamazepiny w osoczu w ciągu pierwszych 5 dni terapii.

Wyjaśnij przyczynę wzrostu stężenia karbamazepiny w pierwszych 2 dniach leczenia i przyczynę spadku stężenia leku w kolejnych dniach leczenia.

ZADANIE 10.

Wpływ interakcji lekowych na bezpieczeństwo farmakoterapii.

Pacjent po przeszczepie prawej nerki jest leczony immunosupresyjnie m.in. cyklosporyną. Ze względu na rozwijające się zakażenie drożdżakowe otrzymał także doustnie flukonazol. Rycina 8.7 przedstawia wykres zmian stężenia w czasie po podaniu pojedynczej dawki cyklosporyny bez obecności flukonazolu i z tym lekiem.



Rycina 8.7. Wpływ flukonazolu na stężenie cyklosporyny w osoczu.

a. *Wyjaśnij rolę flukonazolu w farmakokinetyce cyklosporyny.*

b. *W jaki sposób należy zmodyfikować dawkę cyklosporyny dla zachowania bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii?*

ZADANIE 11.

Wpływ wydolności wątroby na dawkowanie leków.

Współczynnik ekstrakcji (ER – *extraction factor*) oznacza frakcję leku, która ulega eliminacji po jednorazowym przejściu przez dany narząd. Wśród leków wyróżnia się takie, które mają wysoki (ER ≥ 0,6) i niski (ER < 0,3) współczynnik ekstrakcji wątrobowej.
Analizujesz dwa leki:

1. lek A, którego klirens wątrobowy ($CL_{hepatic}$) wynosi 420 ml/min;
2. lek B, którego klirens wątrobowy ($CL_{hepatic}$) wynosi 1000 ml/min.

Klirens wątrobowy zależy od współczynnika ekstrakcji (ER) oraz szybkości przepływu krwi przez wątrobę (Q), równego średnio 1500 ml/min.

$$CL_{hepatic} = Q \times ER$$

a. *Oblicz, ile wynosi wątrobowy współczynnik ekstrakcji dla leku A i B.*
b. *Który z tych leków ulega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia?*
c. *W przypadku którego z leków może zajść konieczność redukcji jego dawki w niewydolności wątroby?*
d. *W przypadku którego leku dojdzie do wydłużenia biologicznego okresu półtrwania w niewydolności wątroby?*

ZADANIE 12.

Wydajność cytochromu w metabolizmie leków.

Kobieta, 45 lat, z uwagi na hipercholesterolemię rodzinną od kilku lat przyjmuje atorwastatynę (20 mg, tabletka 1 raz na dobę). Ostatnio, z powodu pourazowego bólu stawu barkowego zaordynowano jej tramadol (kapsułka 50 mg, maks. 4 razy na dobę). Tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku *N*- i *O*-demetylacji, odpowiednio przy udziale izoenzymów CYP3A4 (około 10% dawki) i CYP2D6 (około 15% dawki) oraz sprzęgania

produktów *O*-demetylacji z kwasem glukuronowym. Spośród metabolitów jedynie *O*-desmetylotramadol jest czynny farmakologicznie.

O-**desmetylotramadol** (CYP2D6; 15% dawki) ← Tramadol → *N*-desmetylotramadol (CYP3A4)

Czy lekarz powinien obawiać się interakcji tramadolu i atorwastatyny (atorwastatyna jest metabolizowana przez CYP3A4) i z tego powodu zmodyfikować dawkę tramadolu?

ZADANIE 13.

Wpływ polimorfizmu genetycznego na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Wskutek polimorfizmu genetycznego może dochodzić do nasilenia lub osłabienia metabolizmu leków, a to może wpływać na skuteczność farmakoterapii i/lub wystąpienie działań niepożądanych leku.

W tabeli 8.9 zestawiono przykłady leków i nazw enzymów uczestniczących w ich metabolizmie. Opisz efekt zmiany metabolizmu.

Tabela 8.9. Wpływ zmian aktywności enzymów na metabolizm i efekty działania leków – przykłady.

Lek	Zmiana aktywności enzymu	Wpływ na metabolizm (nasilenie/zahamowanie)	Opisz efekty zmiany metabolizmu
Irynotekan	↓ UDP-glukuronylotransferaza		
Klopidogrel	↓ CYP2C19		
Kodeina	↑ CYP2D6 *(N*-demetylacja)		
Kofeina	↓ N-acetylotransferaza		
S-warfaryna	↓ CYP2C9		
Teofilina	↓ CYP1A2		

ZADANIE 14.

Wykorzystanie inhibitorów metabolizmu leków w farmakoterapii.

Farmaceuta kliniczny, prowadząc przeglądy leków swoich kilku pacjentów, zauważył, że stosują oni takie, których rola polega na zahamowaniu metabolizmu innych leków.

Uzupełnij tabelę 8.10 dotyczącą działania inhibitorów metabolizmu leków.

Tabela 8.10. Inhibitory metabolizmu leków – przykłady wykorzystania w farmakoterapii.

	Jaki enzym jest hamowany przez pierwszy z wymienionych leków?	**Jaki jest efekt dodania pierwszego z wymienionych leków do drugiego?**	**Czy występuje preparat złożony zawierający oba leki?**
Rytonawir dodany do lopinawiru			
Kobicystat dodany do atazanawiru			
Cylastatyna dodana do imipenemu			
Kwas klawulanowy dodany do amoksycyliny			
Benzerazyd dodany do L-dopy			

ZADANIE 15.

Wpływ leków na metabolizm składników pokarmu/używek.

Zdarzają się sytuacje, kiedy leki wpływają niekorzystnie na przemiany pewnych pokarmów/składników pokarmu/używek w organizmie.

Uzupełnij tabelę 8.11, wskazując na mechanizm oraz możliwe następstwa takich interakcji.

Tabela 8.11. Efekty działania leków na metabolizm związków wchodzacyh w skład pokarmu oraz używek.

Lek	Podaj enzym, którego hamowanie wywołuje działanie niepożądane	Jakiego rodzaju działanie niepożądane może wystąpić?	Pożywienie, używka
Metronidazol			Alkohol etylowy
Moklobemid			Niektóre gatunki sera (zawierające tyraminę)
Metotreksat			Kwas foliowy

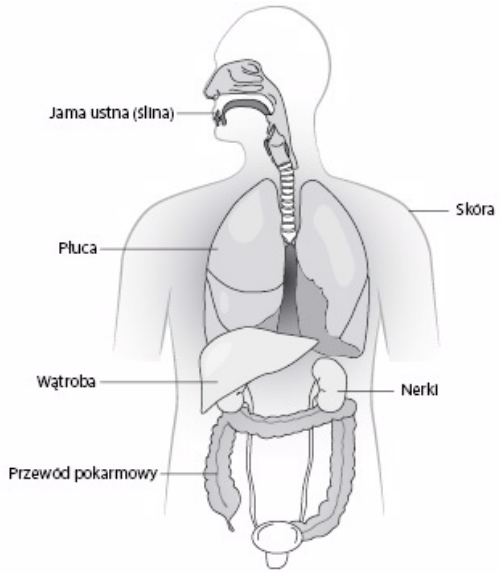
Rozdział 9

WYDALANIE (E – *EXCRETION*)

ZADANIE 1.

Drogi wydalania leku.

Wydalanie to już końcowy etap podróży leku po naszym organizmie.
Wskaż na rycinie 9.1 możliwe drogi wydalania leku z ustroju.



Rycina 9.1. Drogi wydalania leków z organizmu.

ZADANIE 2.

Drogi wydalania leku.

Leki wydalane są głównie przez nerki i wątrobę (czyli z żółcią do przewodu pokarmowego), ale mogą być również wydalane w znacznym lub niewielkim stopniu innymi drogami.

Do podanych dróg wydalania (zadanie 1) dopasuj przykłady leków, które w pewnym stopniu będą wydalane podaną przez Ciebie drogą (zwróć uwagę, że lek może być wydalany kilkoma drogami).

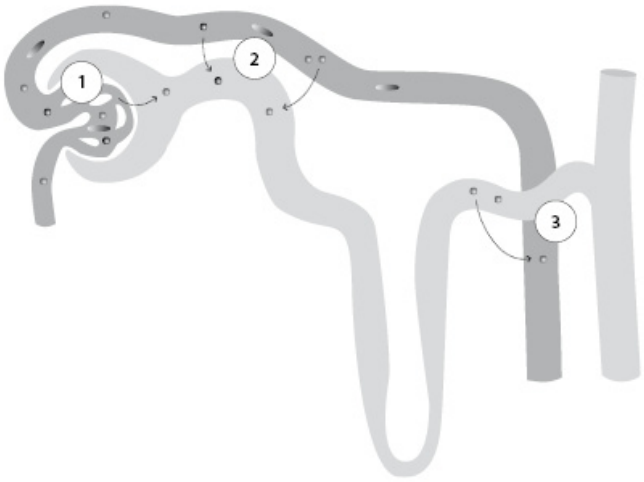
Acetazolamid
Azytromycyna
Erytromycyna
Fenytoina
Gentamycyna
Podtlenek azotu
Prednizon
Ryfampicyna
Wankomycyna
Witamina B_1

ZADANIE 3.

Wydalanie leków przez nerki.

Nerki stanowią najważniejszą drogę wydalania leków. Rycina 9.2 przedstawia schematycznie budowę nefronu i etapy wydalania leku przez nerki.

a. *Wymień właściwość cząsteczek leków łatwo filtrowanych na etapie przesączania (etap 1).*
b. *Określ, w jaki sposób leki są wydalane do światła kanalika proksymalnego (etap 2).*
c. *Nazwij proces zachodzący w etapie 3.*



Rycina 9.2. Budowa nefronu.

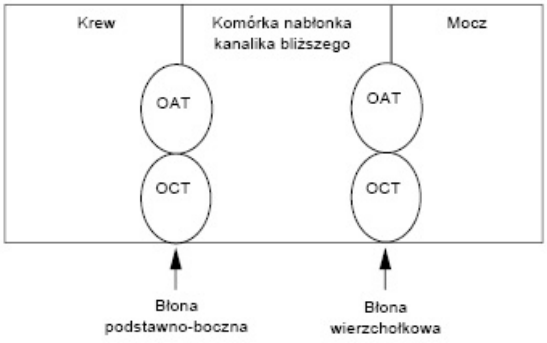
ZADANIE 4.

Wydalanie leków w kanaliku bliższym nefronu (etap 2) – rola transporterów błonowych.

Transport leków z krwi do światła kanalika bliższego odbywa się w dwóch fazach – najpierw lek jest transportowany z krwi do komórek kanalika, a następnie z komórki do światła kanalika. W transporcie tym uczestniczą białka błonowe – transportery anionów organicznych (OAT – *Organic Anion Transporters*, np. OAT1 i OAT3 w błonie podstawno-bocznej komórek kanalika oraz MRP2 i MRP4 w błonie wierzchołkowej) i transportery organicznych kationów (OCT – *Organic Cation Transporters*, np. OCT2 w błonie podstawno-bocznej i MATE1/2-K w błonie wierzchołkowej). Hamowanie tych transporterów może prowadzić do zwiększenia stężenia wydalanego przy ich udziale leku w osoczu (i, w konsekwencji, nasilenia jego działania terapeutycznego lub działań niepożądanych). Hamowanie transporterów może też prowadzić do kumulacji leku w komórkach kanalika bliższego i ich uszkodzenia.

Na rycinie 9.3 zaznacz etapy drogi, jaką muszą przebyć z krwi do moczu leki o charakterze:

1. *organicznych anionów – furosemid, feksofenadyna, penicylina G;*
2. *organicznych kationów – metformina, atenolol, lamiwudyna.*

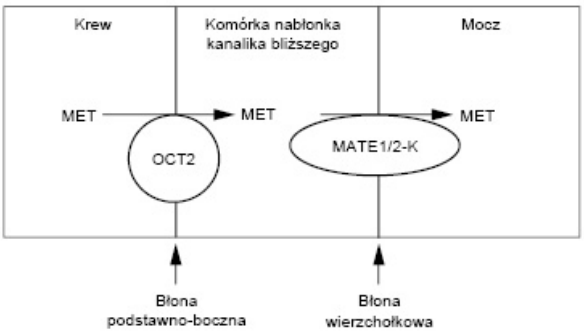


Rycina 9.3. Transport leków o charakterze anionów i kationów z krwi do światła kanalika bliższego.

ZADANIE 5.

Interakcje leków – hamowanie transporterów w kanaliku bliższym nefronu (etap 2).

a. Metformina, lek przeciwcukrzycowy, w znacznym stopniu jest wydalana z organizmu przy udziale transporterów w kanaliku bliższym nerki – OCT2 w błonie podstawno-bocznej i, współpracującego z nim, MATE1/2-K w błonie wierzchołkowej. Cymetydyna, lek hamujący wydzielanie kwasu solnego w żołądku, jest inhibitorem transporterów OCT2 i MATE1/2-K.
Zaznacz na rycinie 9.4, w jaki sposób zmieni się wydalanie metforminy (MET) u leczonego nią chorego na cukrzycę, jeżeli zażyje cymetydynę.

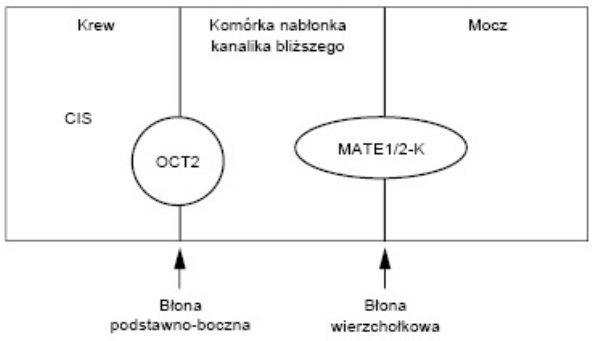


Rycina 9.4. Transport metforminy z krwi do światła kanalika bliższego.

W jaki sposób ta interakcja może wpłynąć na nasilenie niepożądanych działań metforminy w organizmie pacjenta?

b. Substratem dla OCT2 jest także cisplatyna – lek przeciwnowotworowy, stosowany w leczeniu nowotworów płuc, pęcherza moczowego i okrężnicy. Cisplatyna jest jednocześnie w niewielkim stopniu (istotnie mniejszym niż przy udziale OCT2) transportowana przez transportery kationów w błonie wierzchołkowej, w tym MATE1/2-K.
Zaznacz na rycinie 9.5 etapy transportu cisplatyny (CIS) w kanaliku bliższym. W jaki sposób takie powinowactwo cisplatyny do transporterów w błonie podstawno-bocznej i wierzchołkowej może przyczyniać się do jej nefrotoksyczności?

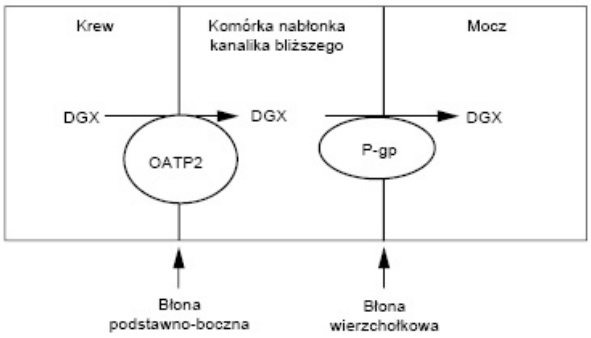
1. *Jak wpłynie na nefrotoksyczność cisplatyny równoczesne podanie pacjentowi cymetydyny?*
2. *Jak wpłynie na nefrotoksyczność cisplatyny równoczesne podanie pacjentowi ondansetronu – inhibitora MATE1/2-K?*



Rycina 9.5. Transport cisplatyny z krwi do światła kanalika bliższego.

c. Ważnym transporterem w błonie wierzchołkowej komórek nabłonka kanalika bliższego jest glikoproteina P (P-gp). Jej inhibitorem jest chinidyna – lek antyarytmiczny, a induktorem ryfampicyna – antybiotyk stosowany np. w leczeniu gruźlicy.
Na rycinie 9.6 przedstawiono transport w kanaliku bliższym digoksyny (DGX) leku o działaniu inotropowo dodatnim, stosowanego w leczeniu niewydolności serca.

Digoksyna jest przenoszona przez transporter dla anionów organicznych i glikoproteinę P.



Rycina 9.6. Transport digoksyny z krwi do światła kanalika bliższego.

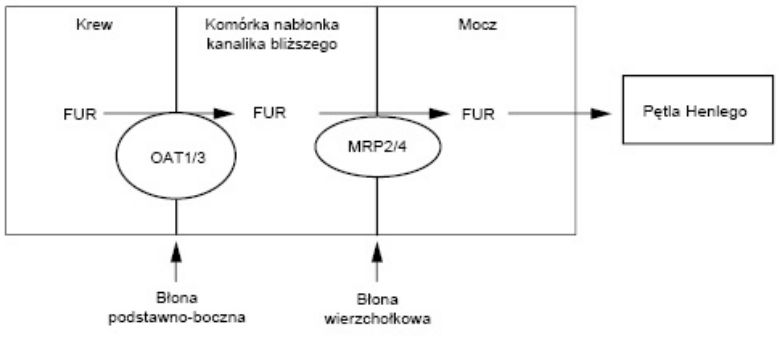
Zaznacz w tabeli 9.1:

1. *Jak wpłynie na wydalanie digoksyny równoczesne podanie pacjentowi chinidyny lub ryfampicyny?*
2. *Jak wpłynie równoczesne podanie chinidyny lub ryfampicyny na stężenie digoksyny w osoczu?*

Tabela 9.1. Interakcja digoksyny z chinidyną i ryfampicyną na etapie wydalania.

Dodany lek	**Wpływ na wydalanie digoksyny do moczu: „+" – nasilenie„–" – zahamowanie**	**Wpływ na stężenie digoksynywe krwi:↓ lub ↑**
Chinidyna		
Ryfampicyna		

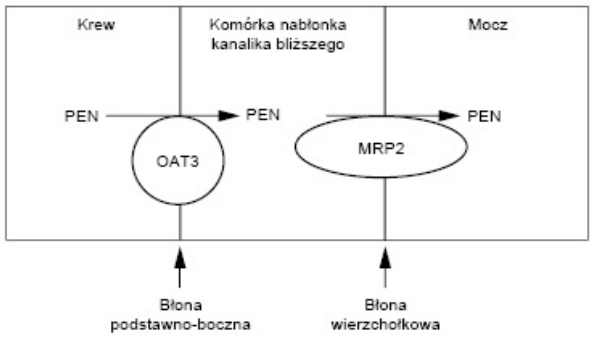
d. Mechanizm działania furosemidu, silnego leku moczopędnego, polega na hamowaniu wchłaniania zwrotnego sodu w pętli Henlego. Furosemid, dla efektu leczniczego musi dotrzeć wraz z moczem do pętli Henlego – lek ten w znacznym stopniu jest wydzielany do moczu w kanaliku bliższym, przy udziale transporterów OAT1 i OAT3 (ryc. 9.7).



Rycina 9.7. Transport furosemidu z krwi do światła kanalika bliższego (i do pętli Henlego).

Jak wpłynie na działanie lecznicze furosemidu (FUR) podanie pacjentowi ibuprofenu, który hamuje aktywność transporterów OAT1 i OAT3?

e. Benzylopenicylina jest antybiotykiem krótko działającym, wydalanym przez nerki – jest wydzielana w kanaliku bliższym przy udziale transporterów (ryc. 9.8). Równoczesne podanie pacjentowi probenecydu, leku hamującego OAT3 pozwala na uzyskanie około dwukrotnie większego maksymalnego stężenia antybiotyku w osoczu.



Rycina 9.8. Transport penicyliny z krwi do światła kanalika bliższego.

Jaki jest mechanizm interakcji penicylina (PEN) – probenecyd?

f. *Przeanalizuj konsekwencje interakcji podanych w pkt a–e. Określ, w których przypadkach efekt interakcji może mieć konsekwencje negatywne dla pacjenta, a w których skutki interakcji mogą być pożyteczne.*

ZADANIE 6.

Wydalanie z moczem a właściwości leku/metabolitu.

Lek obecny w świetle kanalika nerkowego nie musi zostać od razu wydalony przez nerki. W kanalikach nerkowych może ulec resorpcji zwrotnej zgodnie z prawem dyfuzji (patrz ryc. 9.2, etap 3).

Jakie właściwości musi spełniać lek lub metabolit leku, aby został wydalony z moczem i nie był wchłaniany zwrotnie w kanaliku dystalnym?

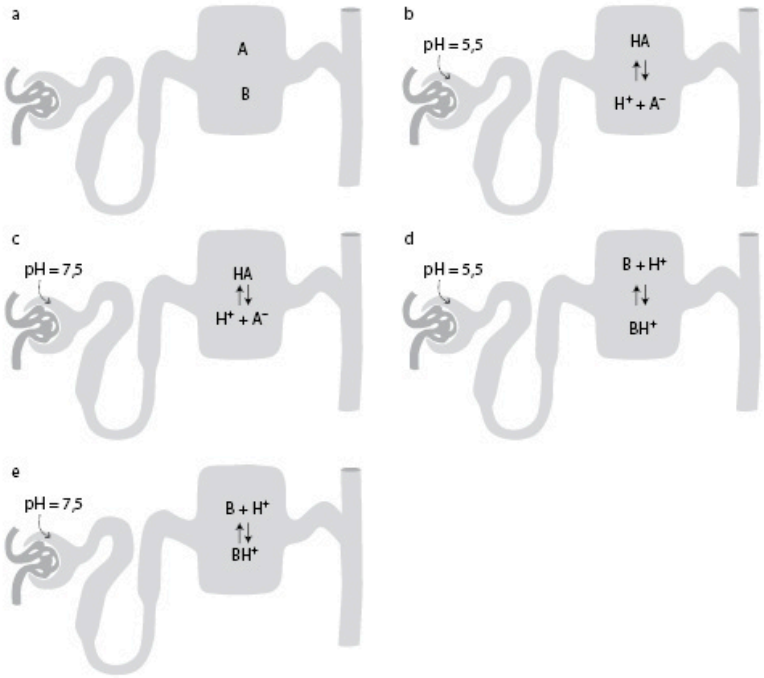
1. ……
2. ……
3. ……

ZADANIE 7.

Wpływ właściwości leków na ich reabsorpcję.

Właściwości chemiczne leków lub ich metabolitów decydują o tym, czy lek ulega szybkiemu wydalaniu, czy reabsorpcji.

a. Na rycinie 9.9a przedstawiono sytuację, w której pacjent stosuje dwa leki. W moczu pierwotnym znalazły się: A – lek lipofilny i B – metabolit leku o właściwościach hydrofilnych.



Rycina 9.9a–e. Wydalanie leków w zależności od ich właściwości fizykochemicznych i pH moczu.

Która substancja znajdująca się w moczu może ulec reabsorpcji, a która zostanie w moczu?

ZADANIE 8.

Wpływ pH moczu na wydalanie leków/metabolitów.

Kwasy (HA) i zasady (B) organiczne ulegają odpowiednio dysocjacji i uprotonowaniu. Stopień dysocjacji/uprotonowania zależy od pH środowiska.

Zaznacz (poprzez pogrubienie odpowiedniej strzałki na ryc. 9.9b–e z poprzedniego zadania), w którą stronę będzie przesunięta równowaga między niezdysocjowaną a zdysocjowaną formą związku w zależności od pH moczu. Podaj także, w której sytuacji lek będzie reabsorbowany w większym stopniu.

Prawidłowe pH moczu ma zakres 4,8–8,0. Ze względu na ten szeroki zakres może odgrywać rolę przy wydalaniu związków będących słabymi kwasami lub zasadami. Na rycinie 9.9b–e przedstawiono sytuacje, gdy zmiana pH moczu może zmieniać wydalanie leku.

a) Na rycinie 9.9b przedstawiono sytuację, w której pacjent stosuje lek będący słabym kwasem, a pH moczu wynosi 5,5.

Jak będzie się zachowywać lek przy takim odczynie moczu? Czy w takiej sytuacji lek będzie ulegał reabsorpcji, czy raczej będzie wydalany?

b) Na rycinie 9.9c przedstawiono sytuację, w której pacjent stosuje lek będący słabym kwasem. Przewlekłe, bakteryjne zakażenia układu moczowego spowodowały, że pH moczu ma odczyn zasadowy.

Jak będzie zachowywać się lek w moczu o odczynie zasadowym? Czy w takiej sytuacji lek będzie ulegał reabsorpcji, czy raczej będzie wydalany?

c) Na rycinie 9.9d przedstawiono sytuację, w której pacjent stosuje lek będący słabą zasadą, pH moczu wynosi 5,5.

Jak będzie zachowywać się lek przy takim odczynie moczu? Czy w takiej sytuacji lek będzie ulegał reabsorpcji, czy raczej będzie wydalany?

d) Na rycinie 9.9e przedstawiono sytuację, w której pacjent stosuje lek będący słabą zasadą. Pacjent jest na diecie wegetariańskiej, co sprawia, że pH moczu ma odczyn zasadowy.

Jak będzie zachowywać się lek w moczu o odczynie zasadowym? Czy w takiej sytuacji lek będzie ulegał reabsorpcji, czy raczej będzie wydalany?

ZADANIE 9.

Wpływ pH moczu na wydalanie leków/metabolitów.

Leki występują jako słabe kwasy lub słabe zasady. W zależności, czy są kwasem, czy zasadą, a także w zależności od pH moczu mogą być reabsorbowane bądź nie.

Tabela 9.2. Przykłady wpływu pH moczu na wydalanie leków.

Lek	Właściwość	Zachowanie związku w zależności od pH moczu (zdysocjowany//niezdysocjowany; uprotonowany//nieuprotonowany)		Związek jest lepiej wydalany w moczu kwaśnym//zasadowym
		Mocz kwaśny (pH = 6)	Mocz zasadowy (pH = 8)	
Amfetamina	Zasada			
Atropina	Zasada			
Fenobarbital	Kwas			
Kwas acetylosalicylowy	Kwas			
Teofilina	Zasada			

Które z leków wymienionych w tabeli 9.2 będą lepiej wydalane w zależności od pH moczu?

ZADANIE 10.

Regulacja pH moczu i wydalania leków.

Podanie pacjentowi wodorowęglanu sodu powoduje alkalizację moczu, natomiast podanie chlorku amonu powoduje zakwaszenie moczu.

Który z tych związków zastosujesz u pacjenta po przedawkowaniu jednej z niżej wymienionych substancji, aby przyspieszyć jej wydalanie z organizmu:

1. *amfetaminy;*
2. *fenobarbitalu?*

ZADANIE 11.

Wydalanie leków przez nerki a klirens kreatyniny.

W przypadku leków, które są w znacznym stopniu wydalane przez nerki, o ich dawkowaniu decyduje wydolność nerek, czyli klirens kreatyniny.

Na przykład w ChPL dapagliflozyny (*Forxiga*) przeczytałeś następującą informację:
Produkt leczniczy *Forxiga* nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CL_{cr}] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m^2 (patrz pkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).
Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Do oceny wydolności nerek wykorzystuje się wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR). W praktyce klinicznej szacuje się GFR (eGFR – *estimated* GFR), najczęściej opierając się na znajomości stężenia kreatyniny w surowicy oraz innych danych o pacjencie. Można wykorzystać odpowiednie wzory lub skorzystać z aplikacji mobilnych. Do wyznaczenia eGFR wykorzystuje się wzór MDRD (*Modification Of Diet In Renal Disease*), CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) lub Cockcrofta i Gaulta. Ten ostatni jest najczęściej wykorzystywany w celu optymalizacji dawkowania leków:

$$\text{eGFR} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała}}{(72 \times S_{Cr})} \text{ (kobiety: } \times 0{,}85)$$

gdzie: S_{Cr} – stężenie kreatyniny w surowicy w stanie stacjonarnym.
Na podstawie poniższych danych określ wydolność nerek u niżej wymienionych dwojga pacjentów oddziału kardiologicznego i określ, czy można im przepisać wspomnianą dapagliflozynę?

1. U 53-letniego mężczyzny ważącego 87 kg pobrano krew do podstawowych badań. Uzyskano następujące wyniki badań laboratoryjnych:

Morfologia: Ht – 44,2%, Hb – 14,7 g%, E – 4 800 000, MCV – 92,1, MCHC – 33,3, L – 5940 (seg. – 50,5, lymp. – 37,2, mono. – 10,1, eozf. – 1,9, baso. – 0,3)
Płytki krwi – 283 000 w 1 mm^3 krwi
Glukoza – 111 mg/dl
Kreatynina – 0,7–0,9 mg/dl

Mocznik – 29 mg/dl
Elektrolity w sur.: sód – 134 mmol/l, potas – 3,79 mmol/l
Kwas moczowy – 4,0 mg/dl
CK – 109,8–55,1 IU/l, CKMB – 26,7–21,8–19,9 IU/l
Troponina T – < 0,003– < 0,003–0,003 ng/ml (norma: 0–0,014)
AST – 19 IU/l, ALT – 19 IU/l
D-Dimery – 0,28 μg/ml
Cholesterol – 202 mg/dl, HDL – 79 mg/dl, LDL – 76 mg/dl, TG – 234 mg/dl, wsk. aterogenności – 1,5

2. U 69-letniej kobiety ważącej 69 kg również pobrano krew dla oznaczenia podstawowych parametrów. Uzyskano następujące wyniki badań laboratoryjnych:

Morfologia: Ht – 35,9%, Hb – 11,8 g%, E – 4 090 000, MCV – 87,8, MCHC – 32,9, L – 8560 (seg. – 50,7, lymp. – 40, mono. – 7,5, eozf. – 1,4, baso. – 0,4)
Płytki krwi – 272 000 w 1 mm^3 krwi
CRP – 1,5 mg/l
Glukoza (przy przyjęciu) – 303 mg/dl
Poziom glikemii – 165–180–150–176 mg/dl; 145–232–138–109 mg/dl; 190 mg/dl
Kreatynina – 0,8 mg/dl
Mocznik – 42 mg/dl
Elektrolity w sur.: sód – 139 mmol/l, potas – 4,34 mmol/l
Kwas moczowy – 4,8 mg/dl
CK – 175,0 IU/l, CKMB – 17,8–23,7 IU/l
Troponina T – 0,01–0,006 ng/ml (norma: 0–0,014)
AST – 26 IU/l, ALT – 38 IU/l
D-Dimery – 0,55 μg/ml
Cholesterol – 231 mg/dl, HDL – 51 mg/dl, LDL – 86 mg/dl, TG – 471 mg/dl, wsk. aterogenności – 3,5
Czas protrombinowy – 11,2 s, wsk. protrombinowy – 94%, INR – 1,07
TSH – 2,27 μIU/ml (norma: 0,27–4,2)

ZADANIE 12.

Określanie sposobu dawkowania leków na podstawie klirensu kreatyniny.

Na oddziale chorób wewnętrznych przebywa kilkunastu pacjentów. Zalecając pacjentom lek i określając sposób dawkowania tych leków, trzeba oszacować wydolność nerek. Dobranie sposobu dawkowania w przypadku niewydolności nerek polega na:

- zmniejszeniu dawki i zachowaniu odstępów między dawkami;
- zastosowaniu takiej samej dawki, ale wydłużeniu odstępów między dawkami;
- zastosowaniu jednej i drugiej opcji.

Oblicz u przedstawionych w tabeli 9.3 pacjentów CL_{cr} i określ wydolność nerek.

Tabela 9.3. Przykładowe charakterystyki pacjentów przebywających na oddziale chorób wewnętrznych.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Stężenie kreatyniny, S_{kreat} [mg/dl]	CL_{cr} [ml/min]
A.B.	K	62	82	0,9	
J.K.	K	69	95	1,3	
W.L.	M	85	105	1,6	
G.H.	M	45	59	1,6	
O.P.	K	35	65	0,8	
A.W.	M	72	90	2,9	
G.K.	M	55	87	1,9	

1. Każdy z wymienionych pacjentów stosuje enoksaparynę w dawkach leczniczych zalecanych przy chorobie zakrzepowo-zatorowej.
   Który z pacjentów z tabeli 9.3 wymaga korekty dawki enoksaparyny?

> Informacja z ChPL enoksaparyny nt. dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr}< 30 ml/min):
> Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania profilaktycznych dawek enoksaparyny: dawkowanie 20 mg podskórnie

raz na dobę zamiast 40 mg.
Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania leczniczych dawek enoksaparyny: 1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę zamiast 2 razy na dobę.

2. Według aktualnych zaleceń metforminę stosuje się w zależności od funkcji nerek pacjenta (tab. 9.4).

Tabela 9.4. Sposób stosowania metforminy w zależności od klirensu kreatyniny.

Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m2]	**Jak stosować metforminę?**
< 30	Nie stosuj metforminy
30–44	Nie rozpoczynaj leczenia metforminą, ale możesz kontynuować stosowanie leku w zmniejszonej o 50% dawce, z monitorowaniem czynności nerek co 3 mies.
45–60	Możesz kontynuować leczenie metforminą, z monitorowaniem czynności nerek co 3–6 mies.
> 60	Monitoruj czynność nerek 1 × na rok

W jaki sposób i czy w ogóle można stosować metforminę u pacjentów z tabeli 9.3?

3. Jednemu z pacjentów z oddziału chorób wewnętrznych postanowiono przepisać dabigatran. Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} < 30 ml/min).
   Który z *pacjentów przedstawionych w tabeli 9.3 nie mógłby stosować dabigatranu?*
4. Załóż, że każdy z pacjentów z tabeli 9.3 stosuje dabigatran i jest przygotowywany do zabiegu chirurgicznego o wysokim ryzyku krwawienia.

Na podstawie tabeli 9.5 i oszacowanej czynności nerek określ, na ile dni przed zabiegiem należy odstawić lek.

Tabela 9.5. Postępowanie w okresie okołooperacyjnym, u pacjentów stosujących dabigatran, w zależności od funkcji nerek pacjenta.

Czynność nerek, CL_{cr} [ml/min]	**Szacowany okres półtrwania [h]**	**Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym**	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	**Ryzyko standardowe**
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godz. przed
≥ 50–< 80	~ 15	2–3 dni przed	1–2 dni przed
≥ 30–< 50	~ 18	4 dni przed	2–3 dni przed (> 48 godz.)

W tabeli podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. Tabela zaczerpnięta z ChPL *Pradaxa*.

ZADANIE 13.

Wydalanie leków przez przewód pokarmowy.

Część leków jest wydalana w znacznym stopniu przez przewód pokarmowy. W tym procesie bierze udział wątroba, która wydala lek i jego metabolity z żółcią do jelita. Zatem wydalanie takich leków w dużym stopniu zależy od funkcjonowania wątroby.

W ChPL ezetymibu przeczytałeś:

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (od 5 do 6 pkt wg skali *Childa–Pugh*a). Nie zaleca się stosowania *Ezetimibe Teva* u pacjentów z umiarkowaną (od 7 do 9 pkt wg skali *Childa–Pugh*a) lub ciężką (> 9 pkt wg skali *Childa–Pugh*a) niewydolnością wątroby (patrz pkt 4.4 i 5.2).

Poniżej przedstawiono trzech pacjentów. Sprawdź, na podstawie danych i klasyfikacji Childa–Pugha (tab. 9.6–9.8), czy można i u którego z pacjentów zastosować ezetymib.

1. Pacjent, lat 56, z rodzinną hipercholesterolemią, niewydolnością wątroby, z żylakami przełyku, w pełnym kontakcie słowno-logicznym, z umiarkowanym wodobrzuszem. W badaniach laboratoryjnych: wartość bilirubiny 2,8 mg/dl; wartość czasu protrombinowego: 22 s (pacjent nie zażywa antagonistów witaminy K). Kreatynina 1,0 mg%; K^+ 5,4 mmol/l; Na^+ 135 mmol/l; ALT: 35 IU/l; AST: 40 IU/l; stężenie albuminy we krwi: 3,1 g/dl. Ciśnienie tętnicze krwi 110/50 mmHg. Rytm serca 80/min. LDL: 180 mg%.
2. Pacjent, lat 64, po zawale serca leczonym pierwotną plastyką wieńcową z implantacją dwóch stentów do prawej tętnicy wieńcowej 1 miesiąc temu, z ostrą niewydolnością wątroby, bez kontaktu słowno-logicznego, okresowo pobudzony, z umiarkowanym wodobrzuszem. W badaniach laboratoryjnych: wartość bilirubiny 8,7 mg/dl; wartość czasu protrombinowego: 32 s (pacjent nie zażywa antagonistów witaminy K). Kreatynina 2,5 mg%; K^+ 5,0 mmol/l; Na^+ 143 mmol/l; ALT: 680 IU/l; AST: 940 IU/l; stężenie albuminy we krwi: 2,1 g/dl. Ciśnienie tętnicze krwi 130/60 mmHg. Rytm serca 110/min (tachykardia zatokowa).
3. Pacjent, lat 46, z cukrzycą typu 2, nefropatią cukrzycową (kreatynina 2,8 mg%), po udarze mózgu, z niewydolnością wątroby, w pełnym kontakcie słowno-logicznym, bez wodobrzusza. W badaniach laboratoryjnych: wartość bilirubiny 1,8 mg/dl; wartość czasu protrombinowego: 15 s; K^+ 4,6 mmol/l; Na^+ 143 mmol/l; ALT: 45 IU/l; AST: 60 IU/l; stężenie albuminy we krwi: 4,5 g/dl. Ciśnienie tętnicze krwi 140/80 mmHg. Rytm serca 56/min. LDL: 140 mg%.

Tabela 9.6. Algorytm obliczania sumarycznej wartości punktowej skali Childa–Pugha w celu oceny niewydolności wątroby.

Oceniany parametr	Punkty według stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
Encefalopatia	Brak	I–II stopień*	III–IV stopień*
Wodobrzusze	Brak	Umiarkowane	Napięte
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Albumina [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Czas protrombinowy [s]	17–22	21–26	> 26

* Stopień encefalopatii wątrobowej można ocenić na podstawie tabeli 9.7.

Tabela 9.7. Stopnie encefalopatii.

I stopień	Zmiany zachowania z niewielkimi zaburzeniami świadomości
II stopień	Dezorientacja, podsypianie, drżenia o charakterze trzepotania kończyn górnych ku górze i ku dołowi, nieadekwatne zachowanie
III stopień	Niewyraźna mowa, śpiączka z wybudzaniem w reakcji na bodźce głosowe, zmiany zachowania
IV stopień	Głęboka śpiączka, brak reakcji na bodźce bólowe

Tabela 9.8. Klasyfikacja niewydolności wątroby na podstawie sumarycznej wartości punktowej skali Childa–Pugha.

Punktacja sumaryczna	Wynik w skali Childa-Pugha
5–6	Łagodna niewydolność wątroby
7–9	Umiarkowana niewydolność wątroby
10–15	Ciężka niewydolność wątroby

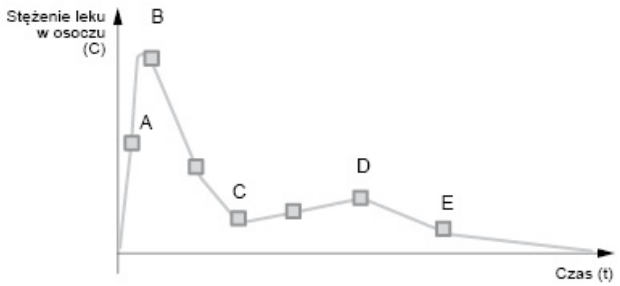
ZADANIE 14.

Wydalanie leków z żółcią.

Lek, który zostanie wydalony z żółcią do przewodu pokarmowego, może ulec ponownemu wchłonięciu i wówczas taki proces określany jest jako krążenie wątrobowo-jelitowe.

Mężczyzna w wieku 67 lat przyjął lek X doustnie. Lek ten wchłonął się do krwiobiegu, a następnie został wydzielony wraz z żółcią do światła przewodu pokarmowego.

1. *Co stało się z lekiem X w przewodzie pokarmowym?*
2. *Na podstawie wykresu na rycinie 9.10, przedstawiającego model zmian stężenia leku (podlegającego krążeniu wątrobowo-jelitowemu) w czasie, wypełnij - tabelę 9.9, określając, jakie procesy zaszły w poszczególnych przedziałach czasowych.*



Rycina 9.10. Zmiany stężenia leku w czasie w następstwie krążenia jelitowo-wątrobowego.

Tabela 9.9. Procesy jakim podlega lek X – uzupełnienie ryciny 9.10.

Jaki proces zachodzi na odcinku A–B	
Jaki proces zachodzi na odcinku B–C	
Jaki proces zachodzi na odcinku C–D	
Jaki proces zachodzi na odcinku D–E	

ZADANIE 15.

Wydalanie leków z mlekiem matki.

Wydalanie leków z mlekiem matki nie jest typowym wydalaniem. Dotyczy tylko kobiet i tylko przez pewien okres w życiu. Jednakże wydalanie w tym wypadku może mieć duże znaczenie.

1. Leki, które przechodzą do mleka matki, to przede wszystkim te, które są lipofilne i mają charakter zasadowy (ze względu na nieco bardziej kwasowy charakter mleka w porównaniu z krwią).
   Które z niżej wymienionych leków nie będą przechodziły do mleka matki?
   Ciprofloksacyna
   Doksycyklina
   Enoksaparyna
   Heparyna niefrakcjonowana
   Kofeina

Olejki eteryczne zawarte w czosnku

Propranolol

Sulfametoksazol

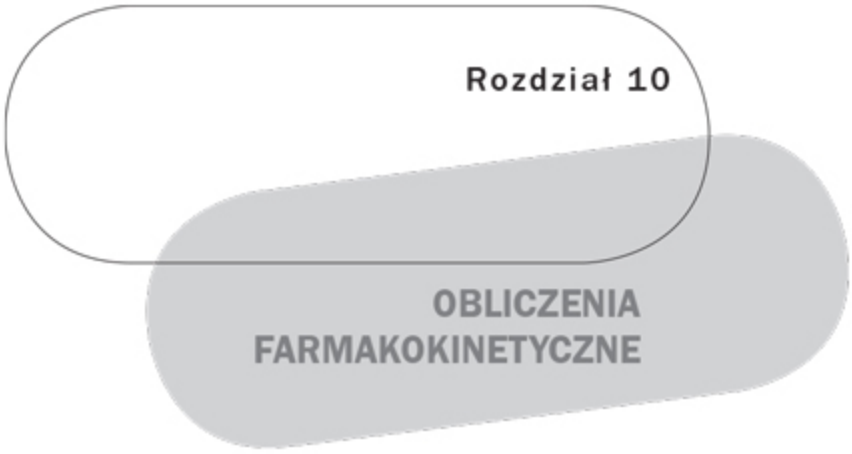
Środki przeczyszczające zawierające antrazwiązki

2. Jest kilka przyczyn, dla których pewne leki/substancje są przeciwwskazane dla kobiet karmiących.

Do podanych w tabeli 9.10 przyczyn dopasuj powyższe leki.

Tabela 9.10. Przykłady leków przeciwwskazanych u kobiet karmiących – przyczyny przeciwwskazań.

Występowanie działań niepożądanych u dziecka	
Zahamowanie laktacji	
Zmiana/pogorszenie smaku mleka	



Metabolizm, a więc wszystkie przemiany biochemiczne leku, jakie zachodzą w wątrobie, przewodzie pokarmowym, krwi i innych tkankach, oraz wydalanie leku z organizmu składają się na jego eliminację.

Metabolizm + Wydalanie = Eliminacja

Parametrami farmakokinetycznymi charakteryzującymi eliminację leków z organizmu są stała szybkości eliminacji (k_{el}), biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) oraz klirens (CL).

ZADANIE 1.

Kinetyka eliminacji leku.

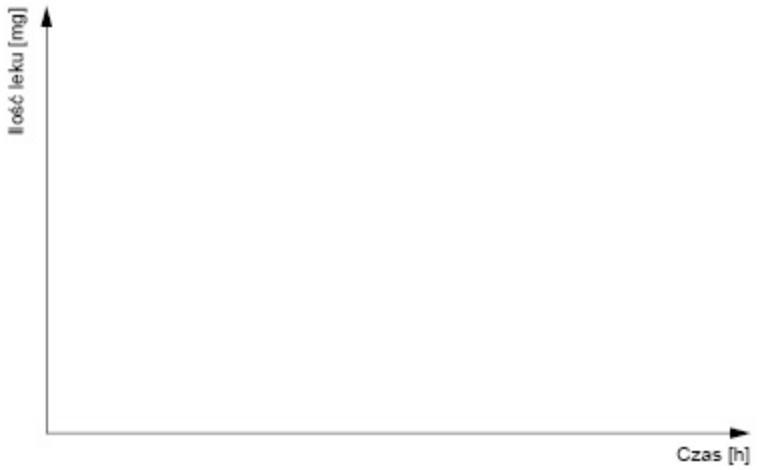
Proces eliminacji większości leków opisuje się z satysfakcjonującym przybliżeniem według kinetyki pierwszego rzędu. Jednak dla

niektórych leków takie podejście może być nadmiernym uproszczeniem. Systemy enzymatyczne lub transporterowe uczestniczące w eliminacji mogą ulegać wysyceniu, co dzieje się zazwyczaj przy wysokich stężeniach niektórych leków (np. fenytoiny, salicylanów, a nawet etanolu). Wówczas proces eliminacji zaczyna przebiegać niezależnie od stężenia, czyli według kinetyki zerowego rzędu.

a. Dwóm pacjentom podano w jednorazowej iniekcji dożylnej leki A i B, których procesy eliminacji podlegają odmiennej kinetyce.
   Uzupełnij tabele 10.1 i 10.2, które przedstawiają eliminację leków A i B, a następnie na ich podstawie narysuj wykresy zależności stężenia leku od czasu: dla leku A na rycinie 10.1 i dla leku B na rycinie 10.2.

Tabela 10.1. Eliminacja leku A.

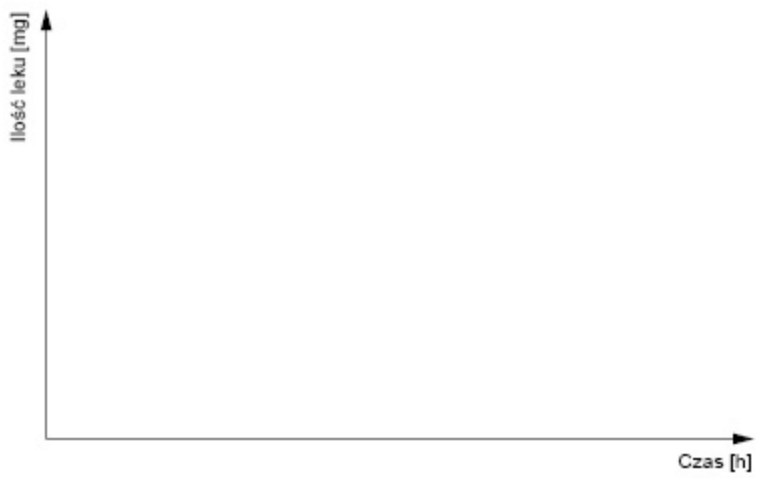
Czas [h]	Oblicz ilość leku A w organizmie [mg]	Ilość leku A eliminowana w przedziale czasu [mg]	Oblicz frakcję leku A eliminowaną w przedziale czasu
1	1000	150	
2	850	150	
3		150	
4		150	
5		150	
6			



Rycina 10.1. Wykres dla leku A.

Tabela 10.2. Eliminacja leku B.

Czas [h]	Oblicz ilość leku B w organizmie [mg]	Ilość leku B eliminowana w przedziale czasu [mg]	Oblicz frakcję leku B eliminowaną w przedziale czasu
1	1000		0,15
2	850		0,15
3			0,15
4			0,15
5			0,15
6			



Rycina 10.2. Wykres dla leku B.

b. *Określ rzędowość procesu eliminacji i odczytaj z wykresów, ile leku podano (dokonaj ekstrapolacji krzywej do czasu t = 0).*

ZADANIE 2.

Klirens leku.

Klirens całkowity leku (CL – *clearance*) jest podstawowym parametrem określającym proces eliminacji, który jest wartością stałą w kinetyce pierwszego rzędu. Klirens całkowity leku jest sumą wszystkich narządowych klirensów leku:

$$CL_{total} = CL_{renal} + CL_{hepatic} + \ldots$$

Całkowity CL gentamycyny wynosi około 120 ml/min, a wankomycyny około 85 ml/min.

Jednostka tego parametru jest wyrażana jako iloraz jednostki objętości i czasu. Do czego się odnosi objętość w tym ilorazie?

ZADANIE 3.

Stała szybkości eliminacji.

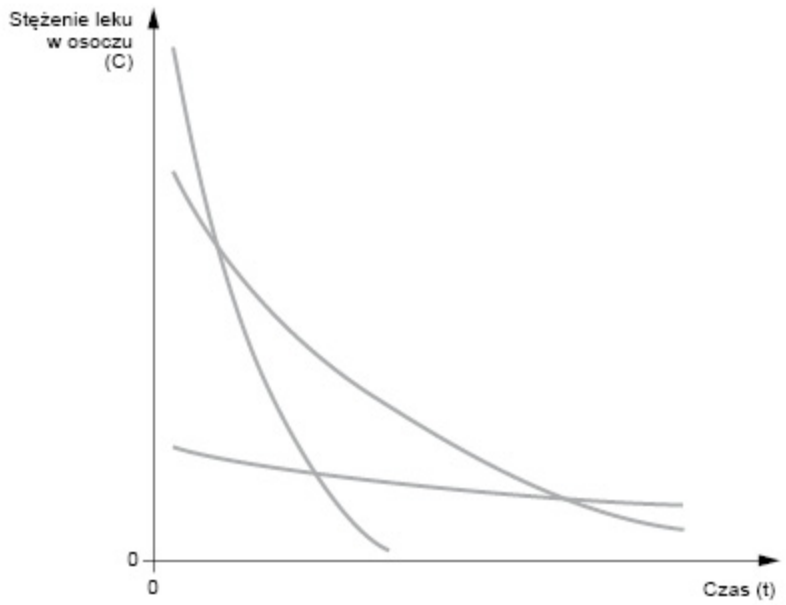
W modelu, w którym proces eliminacji zachodzi według kinetyki pierwszego rzędu, stała szybkości eliminacji (k_{el}) wynika wprost z całkowitego klirensu leku i jego objętości dystrybucji. Można ją wyrazić jako:

$$k_{el} = \frac{CL_{total}}{V_d}$$

Stałą szybkości eliminacji można interpretować jako ułamek dawki leku, jaki jest eliminowany w jednostce czasu (ta interpretacja jest trafna, jeśli tak dobierze się jednostkę czasu, żeby wartość k_{el} była dużo niższa niż 1).

a. *Na podstawie podanych stałych szybkości eliminacji uszereguj leki od najszybciej do najwolniej eliminowanych.*
   Benzylopenicylina – k_{el} = 33,3 $doba^{-1}$
   Diazepam – k_{el} = 0,026 h^{-1}
   Gentamycyna – k_{el} = 0,00482 min^{-1}
   Kwas acetylosalicylowy – k_{el} = 0,00417 min^{-1}
   Warfaryna – k_{el} = 0,035 h^{-1}
   Na rycinie 10.3 przedstawiono zależność C(t) dla benzylopenicyliny, diazepamu i gentamycyny.

b. *Na podstawie powyższych danych wskaż, która krzywa odpowiada eliminacji którego z tych leków.*



Rycina 10.3. Krzywe eliminacji leków.

ZADANIE 4.

Biologiczny okres półtrwania.

Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) jest parametrem wywodzącym się wprost ze stałej eliminacji. Określa on czas potrzebny do zmniejszenia się stężenia leku do połowy wartości wyjściowej; w przypadku kiedy eliminacja leku zachodzi z kinetyką pierwszego rzędu, tę zależność możemy opisać wzorem:

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2}{k_{el}}, \quad \ln 2 \approx 0{,}693$$

a. *Na podstawie danych z poprzedniego zadania oblicz biologiczne okresy półtrwania benzylopenicyliny, diazepamu i gentamycyny.*

b. *Zaznacz wartości $t_{0,5}$ benzylopenicyliny, diazepamu i gentamycyny na rycinie z poprzedniego zadania.*

Szacowanie klirensu leku.

ZADANIE 5.

Mężczyzna o masie ciała 85 kg otrzymuje morfinę podskórnie.
Jaka objętość osocza zostanie oczyszczona z siarczanu morfiny w jednostce czasu (w przeliczeniu na jednostkę czasu – 1 minutę) u tego pacjenta, jeśli współczynnik dystrybucji leku wynosi 3 l/kg mc., a biologiczny okres półtrwania – 3 godziny?

ZADANIE 6.

Klirens nerkowy.

a. Przypomnij sobie rozważania na temat nerkowego wydalania leku, w tym zagadnienia przesączania kłębuszkowego. W ChPL jednego z leków przeczytasz, że całkowity klirens osoczowy jest w przybliżeniu równy klirensowi nerkowemu i wynosi 280 ml/min. *Co to oznacza? Jakie procesy warunkują proces eliminacji nerkowej tego leku?*

b. Z kolei w przypadku innego leku klirens nerkowy wynosi jedynie 45 ml/min – przy prawidłowej czynności tego narządu.

Jak to zinterpretujesz w tym przypadku?

ZADANIE 7.

Klirens nerkowy i pozanerkowy.

Pewnemu pacjentowi (mężczyzna, 65 lat, masa ciała 70 kg) z uwagi na migotanie przedsionków lekarz kardiolog zalecił stosowanie digoksyny 250 µg raz na dobę. Po kilku tygodniach pacjenta przyjęto do szpitala z powodu nawracających zakażeń układu moczowego i zlecono amikacynę (raz na dobę w dawce 15 mg/kg mc., dożylnie). Wcześniej zlecono szereg badań, oceniono wydolność nerek, w tym – na podstawie dobowej zbiórki moczu – obliczono klirens kreatyniny i klirens nerkowy digoksyny, będącej lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym. Klirens kreatyniny był prawidłowy, CL_{renal} leku u pacjenta wynosił 105 ml/min, a okres półtrwania $t_{0,5}$ – 36 godzin. Po dziesięciu dniach ponownie zlecono badania; czynność nerek uległa pogorszeniu, a wartość klirensu kreatyniny wynosiła 60% wartości prawidłowych. W ChPL leku przeczytasz, że u osób z prawidłową czynnością nerek digoksyna jest wydalana z moczem w około 75% w postaci niezmienionej. Metabolity są sprzęgane z kwasem glukuronowym lub siarkowym i wydalane z kałem. Wydalanie nerkowe leku jest zależne od przesączenia kłębuszkowego. Wiadomo, że u osób z niewydolnością nerek maleje klirens nerkowy, a wzrasta klirens pozanerkowy.

a. *Oblicz, ile początkowo wynosił klirens całkowity leku oraz stała szybkości eliminacji* k_{el}.

b. *Jak zmienił się klirens całkowity leku po okresie 10 dni u tego pacjenta? Przyjmij, że klirens pozanerkowy wzrósł o 20%. Co to*

będzie oznaczało w kontekście bezpieczeństwa stosowania digoksyny?

ZADANIE 8.

Wpływ pH moczu na szybkość eliminacji leku z ustroju.

Dwóch pacjentów z infekcją dróg oddechowych stosuje doustne proszki z efedryną w dawce jednorazowej 20 mg. Jeden z pacjentów – X – jest weganinem, a drugi – Y – zażywa wysokie dawki kwasu askorbinowego. U tych pacjentów zbadano pH moczu i uzyskano wyniki pH = 5 i pH = 6,3, ale zagubiono opisy próbek i nie wiadomo, jak przyporządkować wyniki do pacjentów.

> W ChPL chlorowodorku efedryny (pkt 5.2) znajdziesz następującą informację:
> Efedryna jest metabolizowana częściowo w wątrobie i wydalana z moczem głównie w postaci niezmienionej (tylko w 10% jako norefedryna). Wydalanie nerkowe zależy od pH moczu: przy pH 5 okres półtrwania wynosi 3 godziny, natomiast przy pH 6,3 ulega wydłużeniu do 6 godzin.

a. *Która próbka moczu należy do którego pacjenta?*

1. Pacjent X – pH moczu …
2. Pacjent Y – pH moczu …

b. *W jaki sposób możesz wytłumaczyć zmianę w biologicznym okresie półtrwania, czyli jaki/jakie czynniki w tym wypadku mogą zmienić biologiczny okres półtrwania?*

c. *Obaj pacjenci zamierzają wystartować w międzynarodowych zawodach sportowych. W celu kwalifikacji należy przejść badania antydopingowe, w tym na obecność efedryny w organizmie. Ilokrotnie szybciej organizm osoby przyjmującej kwas askorbinowy oczyści się z efedryny? Przyjmij, że obaj pacjenci mają tę samą wartość objętości dystrybucji.*

ZADANIE 9.

Czas potrzebny na obniżenie stężenia leku do określonej wartości (cd.).

Biologiczny okres półtrwania jest szczególnym przypadkiem „czasu potrzebnego na obniżenie stężenia leku do określonej wartości". Dla $t_{0,5}$ tą „określoną wartością" jest połowa wyjściowego stężenia leku. Do szpitala na oddział toksykologiczny przywieziono troje pacjentów:

1. Pacjentkę A, która podjęła próbę samobójczą, zażywając dużą liczbę tabletek zawierających teofilinę. Przy przyjęciu na oddział stężenie teofiliny w osoczu pacjentki wynosiło 55 mg/l. Terapeutyczne stężenie leku to 8–20 mg/l. Okres półtrwania leku wynosi około 8 godzin u osób niepalących i około 4 godzin u palaczy. Z wywiadu wiadomo, że pacjentka jest osobą niepalącą.

2. Pacjenta B, który zażywał teofilinę z powodu POChP, ale dawkował ją nieprawidłowo i wystąpiły u niego działania niepożądane charakterystyczne dla tego leku. Pacjent pali około 1–1,5 paczki papierosów dziennie, a od miesiąca stara się rzucić palenie. Oznaczono stężenie teofiliny – wynosiło 40 mg/l.
3. Pacjenta C, 6-letnie dziecko, które zażyło kilka–kilkanaście tabletek teofiliny (lek swojej babci). Oznaczono stężenie teofiliny – wynosiło 30 mg/l. Biologiczny okres półtrwania dla dzieci wynosi około 4 godzin.

Przyjęto założenie, że teofilina podlega eliminacji pierwszego rzędu w zakresie rozpatrywanych dawek [Rovei i wsp., 1982].

a. *Oszacuj, kiedy stężenie teofiliny spadnie do wartości bezpiecznych.*
   Zwróć uwagę, że w kinetyce pierwszego rzędu stężenie leku w dowolnym punkcie czasowym określa się wzorem:

$$C = C_0 \times e^{-kel \times t}$$

   gdzie: C – stężenie po czasie t; C_0 – stężenie początkowe leku w czasie „zero”; k_{el} – stała szybkości eliminacji; t – czas, po którego upływie stężenie leku w osoczu wynosi C.
   W powyższych obliczeniach możesz posłużyć się tym wzorem, który po przekształceniu przyjmuje postać:

$$t = \frac{\ln \frac{C_0}{C}}{k_{el}}$$

   Zastanów się, czy możesz ten czas oszacować w inny sposób.

b. *Na podstawie przedstawionych przykładów podaj czynniki, które wpływają na biologiczny okres półtrwania.*

ZADANIE 10.

Czas potrzebny na obniżenie stężenia leku do określonej wartości (cd.).

Antybiotyk gentamycynę podaje się najczęściej dożylnie. Dawkę dobową można podać jednorazowo lub w postaci 3 dawek podzielonych. Maksymalne stężenie gentamycyny w osoczu po podaniu pierwszej dawki w systemie raz na dobę wynosi 20 mg/ml, a przy podawaniu 3 razy na dobę $^1/_3$ dawki dobowej – 7 mg/ml. Lek ten może działać nefrotoksycznie, a ryzyko tego działania jest szczególnie duże, jeżeli stężenie leku w osoczu utrzymuje się powyżej 2 mg/ml. Biologiczny okres półtrwania gentamycyny wynosi 2 godziny.

a. *W układzie współrzędnych z ryciny 10.4 zilustruj obie sytuacje (podanie raz na dobę i 3 razy na dobę), rysując wykresy C(t).*

b. *Oblicz, przez ile godzin w ciągu doby stężenie gentamycyny w osoczu przekracza próg toksyczności przy podaniu raz na dobę i 3 razy na dobę (w obliczeniach potraktuj każde z podań leku jako jednorazowe).*

Rycina 10.4. Zmiany stężeń gentamycyny w czasie.

W razie trudności z graficznym przedstawieniem zależności C(t) skorzystaj z darmowego programu *KinPlot* (http://www.rxkinetics.com/kinplot/). W ustawieniach programu użyj: objętość dystrybucji 22,5 l, dawka dobowa 450 mg, czas trwania wlewu 6 minut.

ZADANIE 11.

Czas potrzebny do całkowitej eliminacji leku z organizmu.

Znajomość czasu potrzebnego do całkowitego usunięcia leku z organizmu jest istotna z punktu widzenia toksykologii i terapii. Według ściśle matematycznego podejścia stężenie leku zbliży się do zera dopiero w czasie $t \rightarrow \infty$. Z praktycznego punktu widzenia wystarczy jednak, że przyjmiemy, iż „klinicznie istotne” wydalenie

leku z organizmu występuje, gdy stężenie leku spada do około 5% stężenia wyjściowego.
W tabeli 10.3 podano przykłady leków, ich stężenia początkowe oraz $t_{0,5}$.

Tabela 10.3. Przykłady leków, ich stężenia początkowe oraz $t_{0,5}$.

Lek	Stężenie maks. po jednorazowym podaniu [µg/l]	Biologiczny okres półtrwania [h]	Czas potrzebny do obniżenia stężenia leku do ok. 5% stężenia wyjściowego
V	50	4	
X	450	10	
Y	80	2	
Z	10	8	

a. *Korzystając ze wzoru z zadania 9 oblicz czas potrzebny do obniżenia stężenia leku do około 5% stężenia wyjściowego, uzupełniając tabelę 10.3.*

b. *Na podstawie powyższych obliczeń wywnioskuj, ile całkowitych wielokrotności biologicznego okresu półtrwania jest potrzebne do obniżenia stężenia leku do około 5% stężenia wyjściowego.*

c. *Lek V z tabeli 10.3 podawano co 24 godziny. Czy podanie leku w taki sposób można uznać za podanie jednorazowe, czy wielokrotne?*

d. *Lek Z z tabeli 10.3 podawano co 24 godziny. Czy podanie leku w taki sposób można uznać za podanie jednorazowe, czy wielokrotne?*

ZADANIE 12.

Czas potrzebny do całkowitej eliminacji leku z organizmu (cd.).

Pacjent A stosuje w leczeniu depresji fluoksetynę (20 mg/d), $t_{0,5}$ fluoksetyny wynosi około 5 dni. Pacjent B stosuje w leczeniu depresji paroksetynę (20 mg/d), $t_{0,5}$ paroksetyny wynosi około 24 godzin. Objawy depresji obu pacjentów, pomimo prawidłowego stosowania leków, nie ustępują po 6 tygodniach leczenia. Lekarz zdecydował o zmianie leków przeciwdepresyjnych na inne.

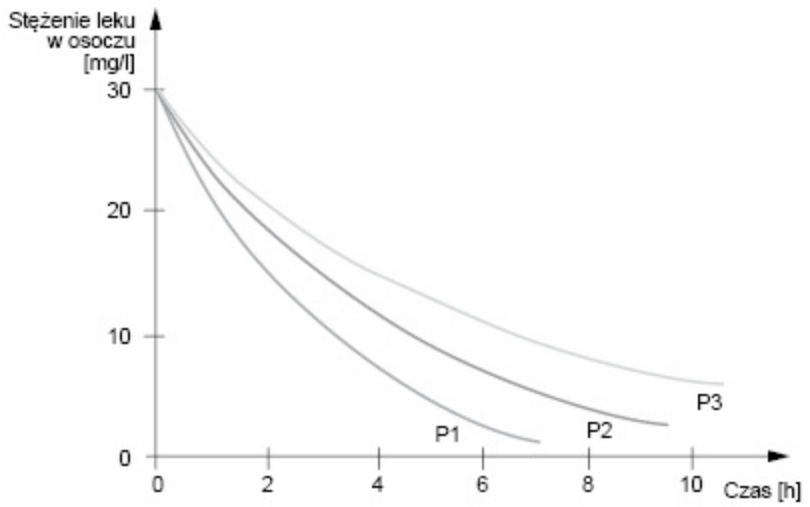
W tzw. konserwatywnej metodzie zamiany leków przeciwdepresyjnych po stopniowym zmniejszeniu dawki jednego leku i jego całkowitym odstawieniu należy odczekać tak długo, aż stężenie leku spadnie w organizmie do wartości „klinicznie nieistotnych", zanim rozpocznie się terapię drugim lekiem.

Oblicz, ile czasu przerwy między dotychczasowym i nowym lekiem będzie miał każdy z pacjentów według tzw. konserwatywnej metody zamiany leków.

ZADANIE 13.

Stała szybkości eliminacji.

Trzem pacjentom (P1, P2, P3) podano dożylnie ten sam lek X w dawce 25 mg i oznaczono stężenie leku po 15 minutach od podania, a także po 3 i 9 godzinach. Na podstawie stężeń sporządzono wykresy zależności zmian stężenia w czasie (ryc. 10.5).



Rycina 10.5. Zmiany stężeń leku X w czasie.

a. *Na podstawie przebiegu krzywych stężenie–czas (P1, P2, P3) określ, u którego pacjenta lek jest eliminowany najszybciej, a u którego najwolniej.*

b. *Na podstawie danych odczytanych z wykresów oblicz stałe szybkości eliminacji k_{el}, które określą, jaka część dawki leku jest eliminowana z organizmu w jednostce czasu.*

c. *Po wyliczeniu stałych szybkości eliminacji dla każdego pacjenta uzupełnij następujące zdanie – podkreśl właściwe:*
   Im wyższa wartość k_{el} tym *szybciej/wolniej* lek będzie eliminowany z organizmu.
   Zwróć uwagę, że wzór z zadania 9 można także przekształcić tak, aby obliczyć stałą szybkości eliminacji na podstawie dwóch punktów czasowych:

$$k_{el} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

d. *Oblicz biologiczny okres półtrwania leku u każdego z pacjentów.*

e. *Na podstawie posiadanych danych oblicz objętość dystrybucji i wartość klirensu całkowitego leku u wszystkich pacjentów.*

f. *W ChPL dla badanego leku przeczytałeś, że biologiczny okres półtrwania dla tego leku wynosi około 3 godzin. Który z pacjentów uzyskał taką wartość? Jak możesz wytłumaczyć zmienność wyników wśród innych pacjentów?*

g. *Jakie czynniki mogą decydować o wydłużeniu lub skróceniu biologicznego okresu półtrwania?*

ZADANIE 14.

Czynniki wpływające na biologiczny okres półtrwania.

Na podstawie powyższych zadań oraz posiadanej wiedzy uzupełnij tabelę 10.4, wpisując po pięć czynników, które mogą wpływać na zmianę biologicznego okresu półtrwania leków. Wśród tych czynników uwzględnij: stany fizjologiczne i patologiczne pacjenta, stosowane leki, używki, produkty spożywcze itp.

Tabela 10.4. Czynniki wpływające na biologiczny okres półtrwania.

Czynniki wydłużające $t_{0,5}$	Czynniki skracające $t_{0,5}$
1.	1.
2.	2.
3.	3.
4.	4.
5.	5.

ZADANIE 15.

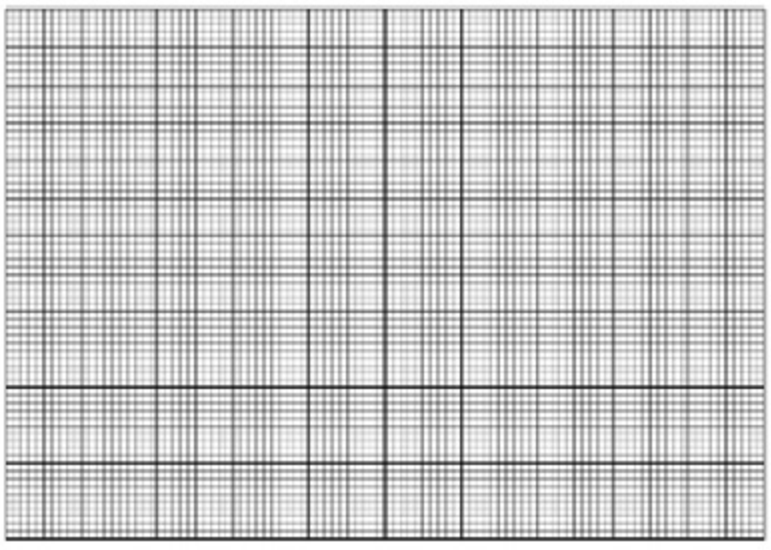
Obliczanie parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu donaczyniowym.

Pacjentowi choremu na bakteryjne zapalenie płuc podano dożylnie 750 mg cefuroksymu. Ze względu na towarzyszącą przewlekłą chorobę nerek monitorowano stężenie leku w osoczu. Po podaniu pierwszej dawki leku pobierano próbki krwi i oznaczano stężenie leku.

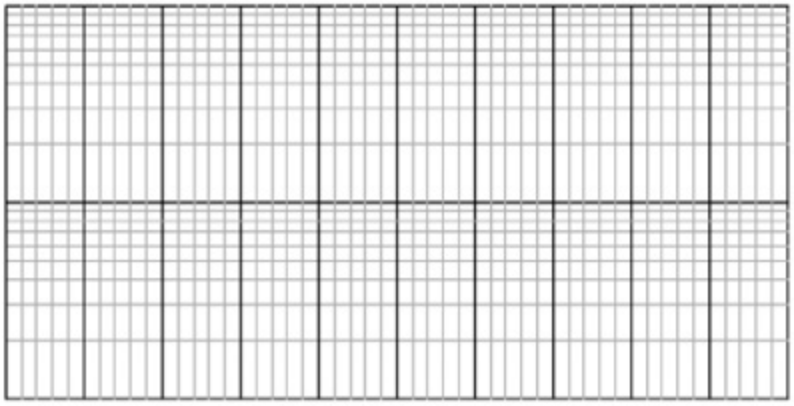
Na podstawie danych z tabeli 10.5 sporządź wykres zależności stężenia leku od czasu, wykorzystując wydruki papieru milimetrowego (ryc. 10.6) i półlogarytmicznego (ryc. 10.7). Możesz także skorzystać z arkusza kalkulacyjnego (np. *Excel*). Wykonaj obliczenia, opierając się na założeniu jednokompartmentowego modelu i kinetyce pierwszego rzędu.

Tabela 10.5. Stężenie cefuroksymu w osoczu w danych punktach czasowych.

Czas od zakończenia podawania leku [h]	Stężenie leku w osoczu [µg/ml]
0,5	62
1	58
2	52
4	42
6	33
9	24



Rycina 10.6. Papier milimetrowy dla sporządzenia wykresu zależności stężenia leku od czasu.



Rycina 10.7. Papier półlogarytmiczny dla sporządzenia wykresu zależności stężenia leku od czasu.

a. *Porównaj przebieg obu krzywych.*

b. *Oszacuj wartość stężenia cefuroksymu w czasie t = 0.*

c. *Oblicz parametry farmakokinetyczne:* V_d, CL_{total}, k_{el}, $t_{0,5}$, $AUC_{0-\infty}$

$AUC_{0-\infty}$ dla jednorazowego podania donaczyniowego z zaniedbywalną fazą dystrybucji można policzyć na podstawie poniższego wzoru. Szacowanie AUC dla innych rodzajów podania jest omówione dalej, w zadaniu 27.

$$AUC_{0-\infty} = \frac{C_0}{k_{el}}$$

ZADANIE 16.

Zastosowanie obliczeń farmakokinetycznych do oceny skuteczności leku.

Pacjentowi w wieku 21 lat, o masie 80 kg, choremu na szpitalne zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* zaordynowano amikacynę. Uwzględniono wyniki testu lekowrażliwości (minimalne stężenie amikacyny hamujące wzrost 90% bakterii *P. aeruginosa*, MIC_{90} = 6 mg/l). Amikacynę podano jednorazowo dożylnie w dawce 1200 mg na dobę i określono stężenia amikacyny w osoczu. Pobrano próbki krwi w 1., 2., 4., 6., 8. i 10. godzinie po podaniu leku, ale stężenia leku po pierwszej godzinie od podania nie udało się oznaczyć (tab. 10.6). W celu oceny skuteczności terapii amikacyną ocenia się parametr C_{max}/MIC_{90}, który powinien być wyższy niż 10.

Tabela 10.6. Stężenie amikacyny w osoczu w danych punktach czasowych.

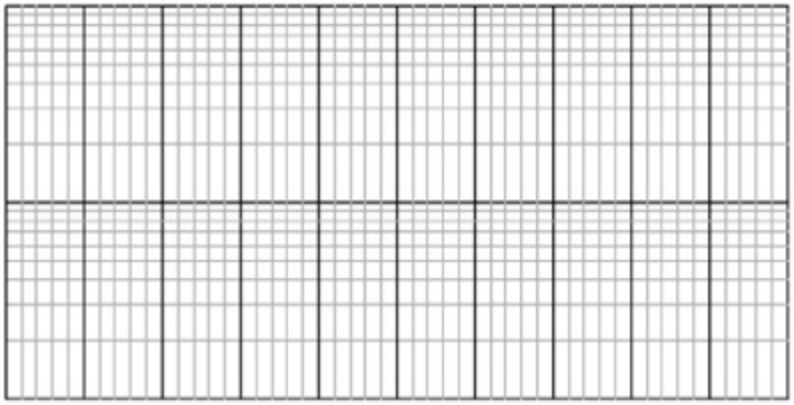
Czas od zakończenia podawania leku [h]	**Stężenie leku w osoczu [mg/l]**
1	Błąd oznaczenia
2	35,8
4	22,0
6	11,7
8	7,4
10	Nieoznaczalne (< 5)

a. *Na podstawie danych uzyskanych z tabeli 10.6 wyznacz C_0, V_d, CL_{total}, k_{el}, $t_{0,5}$, $AUC_{0-\infty}$.*

b. *Czy wartość C_{max}/MIC_{90} przekroczyła 10?*

c. *W jaki sposób należałoby zmodyfikować dawkowanie amikacyny u innego pacjenta, u którego, przy dawkowaniu 1200 mg na dobę i wartości MIC_{90} = 6 mg/l, C_{max}/MIC_{90} wyniosło 6?*

W celu przeprowadzenia obliczeń użyj papieru w skali półlogarytmicznej (ryc. 10.8) lub arkusza kalkulacyjnego (np. *Excel*).



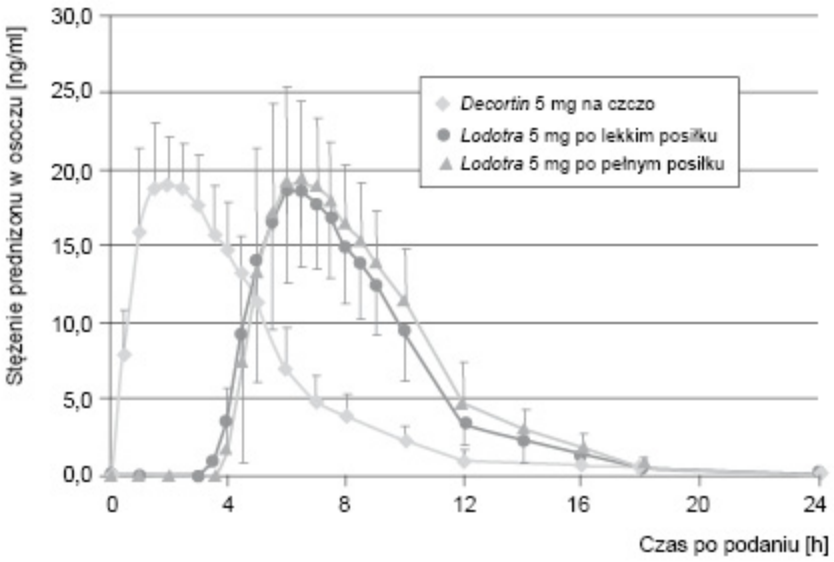
Rycina 10.8. Papier półlogarytmiczny dla sporządzenia wykresu zależności stężenia leku od czasu.

ZADANIE 17.

Jednorazowe podanie doustne leku o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Pacjent chory na reumatoidalne zapalenie stawów z towarzyszącym porannym zesztywnieniem stawów stosuje prednizon o zmodyfikowanym uwalnianiu 5 mg raz na dobę. Biodostępność prednizonu z tej postaci leku wynosi 70%. Na rycinie 10.9 przedstawiono przebieg zmian stężenia w czasie dla prednizonu o zmodyfikowanym uwalnianiu (*Lodotra*) i dla porównania –

o niemodyfikowanym uwalnianiu (*Decortin*) (wykresy na podstawie ChPL leku *Lodotra*).



Rycina 10.9. Zmiany stężeń leków w czasie.

a. *Wskaż, ile wynosi stężenie maksymalne (C_{max}) i czas do jego osiągnięcia (t_{max}) dla obu leków.*

b. *Oblicz $t_{0,5}$.*

c. *Podaj, po jakim czasie od zażycia leków rozpoczyna się ich wchłanianie.*

ZADANIE 18.

Ciągłe i wielokrotne podanie leku.

W praktyce klinicznej często spotykamy się z ciągłym (stale z tą samą prędkością) lub wielokrotnym (powtarzanym w podobnych

odstępach czasu, mniejszych niż 4–5 × $t_{0,5}$) podaniem leku.
Które z podań leków w tabeli 10.7 są ciągłe, a które wielokrotne?

Tabela 10.7. Ciągłe i wielokrotne podanie leku.

Sposób leczenia	Podanie ciągłe czy wielokrotne?
Kontrola ostrej niewydolności serca wlewem dożylnym dopaminy	
Leczenie bakteryjnego zaplenia płuc cefuroksymem w iniekcjach domięśniowych stosowanych co 8 godz.	
Leczenie nadciśnienia tętniczego amlodypiną w tabletkach konwencjonalnych (1 tabletka dziennie)	
Leczenie przeciwdławicowe metoprololem w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu (1 tabletka dziennie)	
Leczenie raka prostaty goserelіną w implancie podskórnym	
Leczenie silnego bólu nowotworowego fentanylem w przezskórnych systemach transdermalnych	

ZADANIE 19.

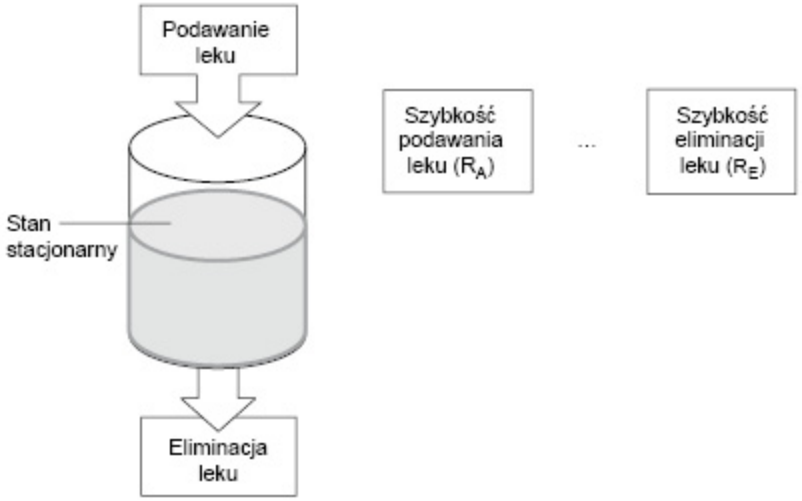
Stan stacjonarny.

Celem ciągłego i wielokrotnego podawania leków jest osiągnięcie i utrzymanie w miarę możliwości stałego stężenia leku w osoczu.

Pozwala to na uzyskanie stałej siły działania leku w trakcie całej terapii.

Jaka powinna być relacja między szybkością podawania leku (R_A – *rate of administration*) a szybkością jego eliminacji (R_E – *rate of elimination*), aby zachować stan stacjonarny (ss – *steady state*)?

a. *Uzupełnij równanie po prawej stronie ryciny 10.10, wstawiając w wykropkowane miejsce: <<, <, ≤, =, ≥, > lub >>.*
   W celu lepszego zilustrowania stanu stacjonarnego posłuż się animacjami dostępnymi na http://icp.org.nz/ (zakładka *Drug clearance*).



Rycina 10.10. Stan stacjonarny.

Szybkość wydalania leku można określić wzorem:

$$R_E = CL_{total} \times \overline{C_{ss}}$$

gdzie: $\overline{C_{ss}}$ – średnie stężenie w stanie stacjonarnym.

b. *Zapisz wzór na C_{ss}, używając wartości R_A i CL, posługując się zależnościami określonymi powyżej w tym zadaniu.*

$\overline{C_{ss}}$ = ...

Wzór ten jest podstawą optymalizacji terapii opartej na modelowaniu farmakokinetycznym podania ciągłego i wielokrotnego. Dzięki swojej prostocie znajduje powszechne zastosowanie kliniczne.

ZADANIE 20.

Średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym.

Dwóch pacjentów (A i B) z posocznicą o etiologii MRSA otrzymuje wankomycynę. Standardowe dawkowanie wankomycyny to 1 g dożylnie co 8 godzin. Klirens całkowity wankomycyny u pacjenta A oszacowano na 80 ml/min, a u pacjenta B – na 30 ml/min. Przyjmuje się, że stężenie wankomycyny w osoczu powinno się utrzymywać w zakresie 15–50 mg/l.

a. *Oblicz średnie stężenie, jakie wankomycyna osiągnie w stanie stacjonarnym u każdego z pacjentów.*

b. *Czy u obu pacjentów wankomycynę można dawkować standardowo? Jeśli nie, to jak należy zmodyfikować dawkowanie?*

ZADANIE 21.

Czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego.

Stan stacjonarny nie jest osiągany bezpośrednio po rozpoczęciu podawania leku. Jego osiągnięcie wymaga upływu czasu.
Na rycinie 10.11 przedstawiono fragment zależności C(t) dla podania ciągłego przez określony czas.

Rycina 10.11. Zależność stężenia leku od czasu w trakcie podania ciągłego.

a. *Na rycinie 10.11 dorysuj brakujący, początkowy fragment krzywej. Czy jest on podobny kształtem i czasem trwania do krzywej eliminacji (fragmentu po zakończeniu podawania leku)?*
Stężenie leku w dowolnym momencie trwania ciągłego podania wyznacza się według wzoru:

$$C_T = C_{ss} \times (1 - e^{-kel \times T})$$

gdzie: T – dowolny czas od rozpoczęcia ciągłego podania leku.
W czasie t , który minął od chwili zakończenia ciągłego podania leku, stężenie leku wyznacza się według wzoru:

$$C = C_{T,final} \times e^{-kel \times t}$$

gdzie: t – czas, który minął od chwili zakończenia ciągłego podania leku, a $C_{T,final}$ – stężenie w chwili zakończenia ciągłego podawania leku (porównaj ze wzorem z zadania 9).

Zwróć uwagę, że według ściśle matematycznego podejścia stężenie leku zbliży się do stanu stacjonarnego dopiero w czasie $t \to \infty$. Dlatego z praktycznego punktu widzenia uznaje się, że lek osiąga stężenie stacjonarne, kiedy w rzeczywistości jego stężenie zbliża się do 95% tego stężenia. Analogiczny problem napotkaliśmy w zadaniu 11.

b. *Oblicz, ile czasu należy podawać lek (ile wielokrotności biologicznego okresu półtrwania), aby osiągnąć stężenie równe 95% stężenia stacjonarnego.*

c. Na pewnym szpitalnym oddziale kardiologicznym różni pacjenci rozpoczęli przyjmowanie amiodaronu, amlodypiny, digoksyny, dobutaminy i milrynonu.

Jak długo należałoby czekać na osiągnięcie stanu stacjonarnego po rozpoczęciu terapii, gdyby każdy z leków podawany był w stałej dawce i w tych samych odstępach między dawkami przez cały okres leczenia:

a. *amiodaron – $t_{0,5} \approx$ 2 miesiące;*

b. *amlodypina – $t_{0,5} \approx$ 24 godziny;*

c. *digoksyna – $t_{0,5} \approx$ 36 godzin;*

d. *dobutamina – $t_{0,5} \approx$ 2 minuty;*

e. *milrynon – $t_{0,5} \approx$ 2,5 godziny?*

ZADANIE 22.

Stan stacjonarny bezpośrednio po rozpoczęciu ciągłego lub wielokrotnego podawania leku.

Jak osiągnąć stan stacjonarny bezpośrednio po rozpoczęciu ciągłego lub wielokrotnego podawania leku? Nie jest to możliwe bez dodatkowej, początkowej dawki leku, zwanej dawką nasycającą (*loading dose*). Obliczaliśmy ją już, rozważając proces dystrybucji leku (patrz rozdz. 7, zadanie 11).

Pacjent z pourazowym zakażeniem kości o etiologii gronkowcowej wymaga zastosowania teikoplaniny, która jest jednym z nielicznych aktywnych leków dla tego chorego według antybiogramu.

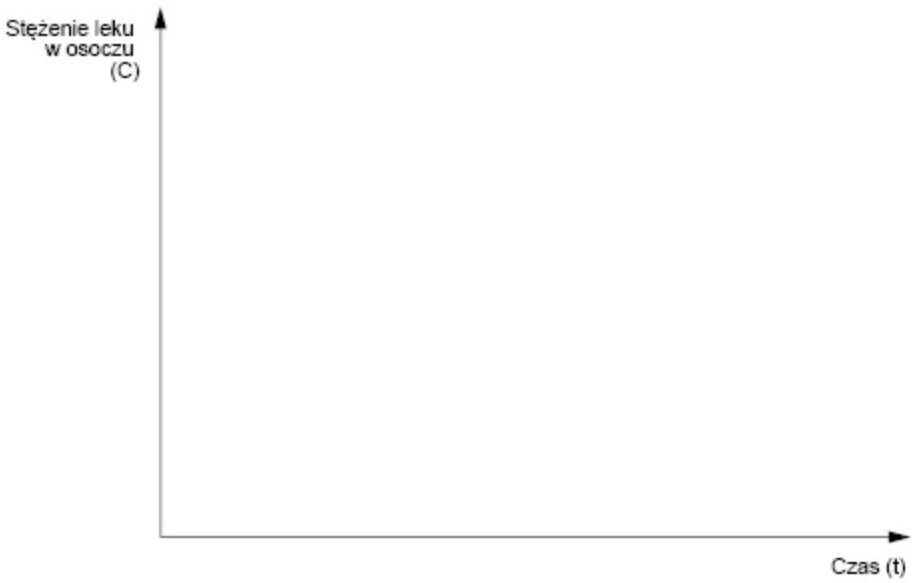
1. *Jak długo należałoby czekać na osiągnięcie stanu stacjonarnego, gdyby teikoplanina była stosowana bez dawki nasycającej?* $t_{0,5} \approx$ *3 dni.*
2. *Ile powinna wynieść dawka nasycająca teikoplaniny, aby nie trzeba było czekać na osiągnięcie stanu stacjonarnego i efekt terapeutyczny antybiotyku?* V_d *= 100 l, docelowe stężenie* C_{ss} *= 32 mg/l.*
3. *Na jakiej wielkości dawki jednorazowe należy podzielić dawkę nasycającą, jeśli podaje się ją w 4 dawkach podzielonych (co 12 godzin)?*
4. *Na wykresie z zadania 21 (ryc. 10.11) narysuj, jak będzie przebiegać krzywa zależności C(t) w trakcie ciągłego podawania leku z jednorazową dawką nasycającą?*

ZADANIE 23.

Nieprawidłowe dawki nasycające.

Dwóm pacjentom podano dożylnie nasycającą dawkę pewnego leku: pacjentowi A – 10 mg, a pacjentowi B – 100 mg. Niezwłocznie po tym rozpoczęto ciągłe dożylne podawanie tego samego leku – w obydwu przypadkach z tą samą szybkością: 10 mg/h. Parametry farmakokinetyczne leku są takie same u obu pacjentów: V_d = 100 l, $t_{0,5}$ = 2 h.
Dla każdego z przypadków (pacjent A i pacjent B):

a. *Narysuj wykresy C(t) w układzie współrzędnych (ryc. 10.12). Zwróć uwagę, że przebieg zmian C(t) po podaniu dawki nasycającej i równoczesnym rozpoczęciu wlewu jest sumą spadku stężenia leku w wyniku wydalania i przyrostu stężenia leku w wyniku trwania ciągłego wlewu. Pamiętaj, że w kinetyce pierwszego rzędu szybkość wydalania leku zależy od jego stężenia.*



Rycina 10.12. Zmiany stężeń leku w trakcie podania ciągłego po nieprawidłowo dobranych dawkach nasycających.

b. *Ile wyniosło początkowe stężenie leku (C_0)?*

c. *Ile wyniesie stężenie leku w stanie stacjonarnym ($\overline{C_{ss}}$)?*

d. *Po upływie 6 godzin od rozpoczęcia podawania leku ciągły wlew z szybkością 10 mg/h nadal trwa. Ile wynosi stężenie leku w tym momencie? Czy znajduje się ono w granicach C_{ss} ± 10%?*

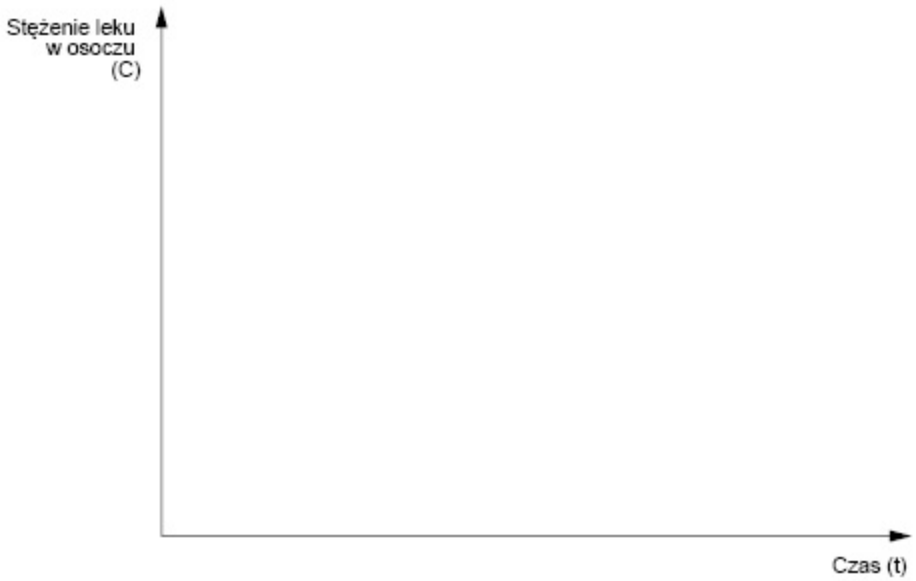
ZADANIE 24.

Wlewy i bolusy.

Pacjentowi postanowiono podać pewien lek. Po uzgodnieniu jego sposobu dawkowania rozpoczęto (1) ciągły wlew dożylny, który prowadzono przez 8 godzin ze stałą prędkością 50 mg/h. W międzyczasie zauważono niewystarczającą skuteczność leku i zorientowano się, że dobrana została zbyt mała szybkość

podawania leku. Aby nie czekać dłużej na efekt terapeutyczny, (2) wstrzyknięto bolus dożylny 200 mg leku, przerywając dotychczasowy wlew. Wkrótce potem u pacjenta wystąpiły działania niepożądane leku. Dlatego (3) odczekano 4 godziny bez podawania leku. Po upływie tego czasu i ustąpieniu objawów niepożądanych (4) wznowiono ciągły wlew leku, tym razem z prędkością 70 mg/h, która okazała się właściwa. $t_{0,5}$ = 4 h, CL_{total} = 120 ml/min.

1. *W układzie współrzędnych (ryc. 10.13) narysuj wykres C(t) przedstawiający zaistniałą sytuację w 4 kolejnych etapach podawania leku.*
2. *Oblicz, jakie będą stężenia leku po zakończeniu każdego z etapów 1–3, a także po 1 godzinie od rozpoczęcia finalnego wlewu oraz w stanie stacjonarnym w trakcie finalnego wlewu.*



Rycina 10.13. Zmiany stężenia leku w czasie u pacjenta.

Zwróć uwagę, że stężenia leku na rozpatrywanych etapach są wypadkową jego podawania i eliminacji.

ZADANIE 25.

Podanie ciągłe i wielokrotne.

Ciągłe i wielokrotne donaczyniowe podawanie leku podlega tym samym prawom farmakokinetyki. Różnica polega na tym, że ta sama dawka, która jest podawana ze stałą prędkością w podaniu ciągłym, jest podawana jako bolus w określonych odstępach czasu w podaniu wielokrotnym.

Odstępy między kolejnymi dawkami leku w podaniu wielokrotnym są nazywane przedziałami dawkowania (τ). Gdy lek jest podawany odpowiednio długo, ustala się stan stacjonarny, w którym stężenie leku oscyluje między stężeniem maksymalnym w stanie stacjonarnym ($C_{max,ss}$) a stężeniem minimalnym w stanie stacjonarnym ($C_{min,ss}$).

$$C_{max,ss} = C_0 \times \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \times \tau}}$$

$$C_{min,ss} = C_0 \times \frac{e^{-k_{el} \times \tau}}{1 - e^{-k_{el} \times \tau}}$$

gdzie: $C_{max,ss}$ – stężenie maksymalne (osiągane zaraz po podaniu kolejnej dawki leku) w stanie stacjonarnym; $C_{min,ss}$ – stężenie minimalne (osiągane tuż przed podaniem kolejnej dawki leku) w stanie stacjonarnym; C_0 – stężenie początkowe leku w czasie „zero” po podaniu pierwszej dawki leku; k_{el} – stała szybkości eliminacji; τ – przedział dawkowania.

Trzem pacjentom po urazach podano dożylnie lek przeciwbólowy ketoprofen w dawce całkowitej 200 mg. Pacjentowi A podano lek ze stałą szybkością w infuzji ciągłej trwającej 8 godzin. Pacjentowi B podano 2 dawki po 100 mg w odstępie 4 godzin. Pacjentowi C podano 4 dawki po 50 mg w odstępach 2 godzin.

Parametry farmakokinetyczne ketoprofenu u wszystkich pacjentów: $t_{0,5}$ = 2 h, V_d = 10 l. Aby skutecznie hamować ból, stężenie ketoprofenu w osoczu powinno mieścić się w granicach 5–6 mg/l.

a. *Narysuj krzywe C(t) dla pacjentów A, B i C, korzystając z programu KinPlot (http://www.rxkinetics.com/kinplot/).*

b. *Oblicz (albo odczytaj z wykresu) maksymalne i minimalne stężenia w stanie stacjonarnym dla każdego ze sposobów podawania leku.*

c. *Uzupełnij następujące zdania, które pomogą Ci wyciągnąć wnioski dotyczące podania ciągłego i wielokrotnego – podkreśl właściwe:*

   1. Im częściej lek jest podawany w podaniu wielokrotnym, tym *mniejszą/większą* zmienność jego stężeń w osoczu obserwujemy.
   2. Stężenie leku podawanego w sposób ciągły jest *</>/=* średniemu stężeniu leku podawanego w sposób wielokrotny w tej samej dawce dobowej.
   3. Gdy przedział dawkowania $\tau \rightarrow 0 / \tau \rightarrow \infty$, podanie wielokrotne staje się podaniem ciągłym.

d. *Który pacjent jako pierwszy przestanie odczuwać ból? Jak długo działanie przeciwbólowe utrzyma się u tego pacjenta?*

e. *U którego z pacjentów działanie przeciwbólowe pojawi się najpóźniej? Jak uniknąć opóźnienia działania leku u tego pacjenta?*

ZADANIE 26.

Wahania stężenia leku w podaniu wielokrotnym.

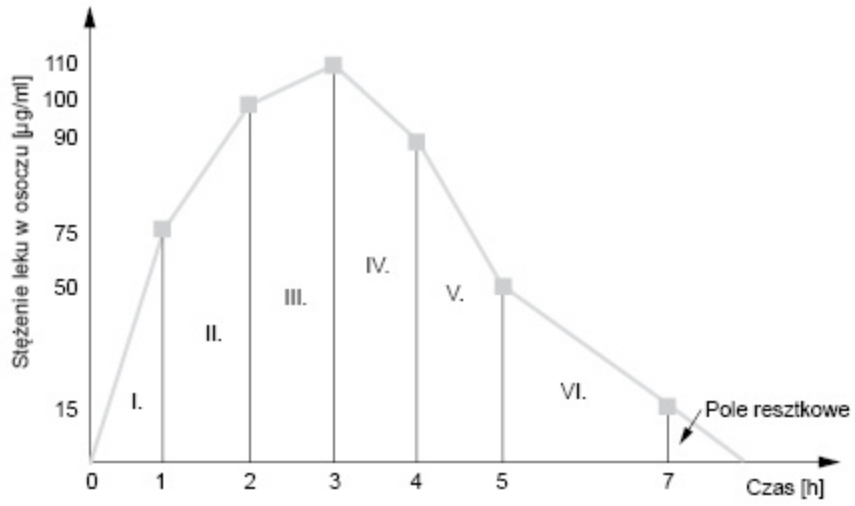
Jak maksymalnie długi może być przedział dawkowania amlodypiny, aby w stanie stacjonarnym stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego był nie większy niż 2? $t_{0,5}$ amlodypiny wynosi 24 godziny.

ZADANIE 27.

Określanie dostępności biologicznej leku.

Zaproszono studentów medycyny i farmacji do udziału w badaniu klinicznym. Badanie miało na celu określenie dostępności biologicznej bezwzględnej leku A po podaniu doustnym. Do badania włączono, po spełnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia określonych w protokole badania, 12 zdrowych ochotników. Po podaniu leku pobierano próbki krwi. Ochotnicy otrzymali doustnie, jednorazowo lek A w dawce 85 mg. Próbki krwi pobierano na początku – po przyjęciu leku – częściej, tak aby uchwycić C_{max}, później rzadziej, ale tak długo, aby czas pobierania wyniósł

minimalnie trzy biologiczne okresy półtrwania. Oznaczenie we krwi stężenia leku wykonano zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP) i uzyskano wyniki przedstawione na rycinie 10.14. AUC oblicza się za pomocą wielu różnych metod. Jedną ze stosowanych jest liniowa metoda sumowania pól trapezów – wyjaśnienie znajdziesz w wyróżnionym fragmencie poniżej.



Rycina 10.14. Zmiany stężenia leku A w czasie po jego podaniu doustnym.

a. *Zaznacz na wykresie etap wchłaniania i eliminacji.*

b. *Oblicz pole powierzchni pod krzywą stężenie–czas oraz podaj parametry C_{max} i t_{max}.*

Pole trójkąta (I) $^1/_2 \times c_1 \times \Delta t = ½ \times 75 \times 1 = 37,5$ [µg/ml × h]
Pole trapezu (II) $^1/_2 \times (c_1 + c_2) \times \Delta t = ½ \times (75 + 100) \times 1 = 87,5$ [µg/ml × h]
Pole trapezu (III) $^1/_2 \times (c_2 + c_3) \times \Delta t = ½ \times (100 + 110) \times 1 = 105$ [µg/ml × h]

Pole trapezu (IV) $^1/_2 \times (c_3 + c_4) \times \Delta t$ = ... [µg/ml × h]

Pole trapezu (V) $^1/_2 \times (c_4 + c_5) \times \Delta t$ = ... [µg/ml × h]

Pole trapezu (VI) $^1/_2 \times (c_5 + c_6) \times \Delta t$ = ... [µg/ml × h]

Suma pól (I–VI) 37,5 + 87,5 + ... [µg/ml × h]

Wielkość dawki wchłoniętej po podaniu danej postaci leku i szybkość tego procesu wchłaniania określa dostępność biologiczna. W przypadku gdy lek jest podawany jednorazowo, charakteryzują ją takie parametry, jak: pole powierzchni pod krzywą stężenie–czas (AUC), maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) i czas, po którym C_{max} zostanie osiągnięte (t_{max}).

AUC szacuje się za pomocą wielu różnych metod. Jedną ze stosowanych jest liniowa metoda sumowania pól trapezów. Polega ona na obliczaniu i sumowaniu pól trójkąta i trapezów, jakie powstają pomiędzy poszczególnymi odcinkami krzywej. Sumowanie pól należy zakończyć w ostatnim punkcie czasowym, w jakim oznaczono stężenie leku we krwi. W analizowanym tu przykładzie jest to 7. godzina od podania leku.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{reszt}$$

W przypadku tego zadania: $AUC_{0-\infty} = AUC_{I-VI} + AUC_{reszt}$, gdzie: AUC_{I-VI} – suma pól trójkąta i trapezów (I–VI)

wyliczonych powyżej.

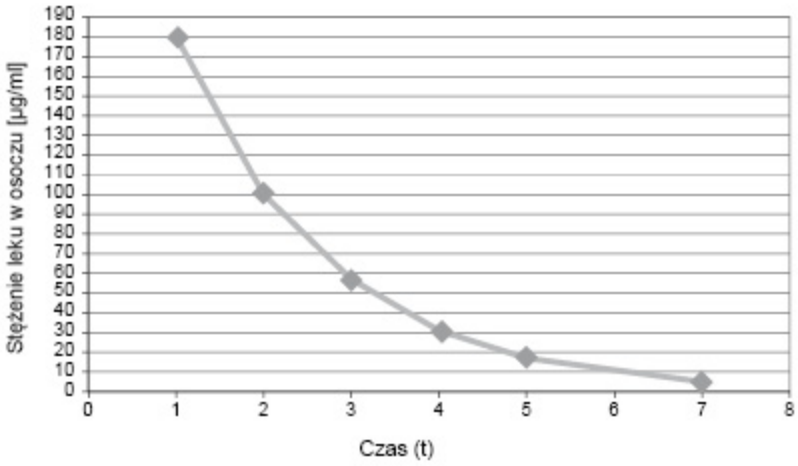
Pole resztkowe (AUC_{reszt}) oblicza się ze wzoru:

$$AUC_{reszt} = \frac{C_{ost}}{k_{el}}$$

i powinno stanowić nie więcej niż 20% całkowitego pola pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$), gdzie: C_{ost} – ostatnie oznaczone stężenie leku.

W celu obliczenia dostępności biologicznej bezwzględnej, szczególnie nowego leku, porównuje się wielkość pola powierzchni pod krzywą AUC po podaniu doustnym z AUC po podaniu dożylnym. Dlatego ochotnicy, o których mowa w tym zadaniu, otrzymali ten sam lek ponownie, ale tym razem drogą dożylną. Podanie leku drogą dożylną odbyło się po tzw. okresie wymywania (*wash-out*), zapewniającym eliminację leku z organizmu, tj. po co najmniej 4–5 okresach biologicznego półtrwania. W tym przypadku uczestnicy badania otrzymali lek 7 dni od podania doustnego.

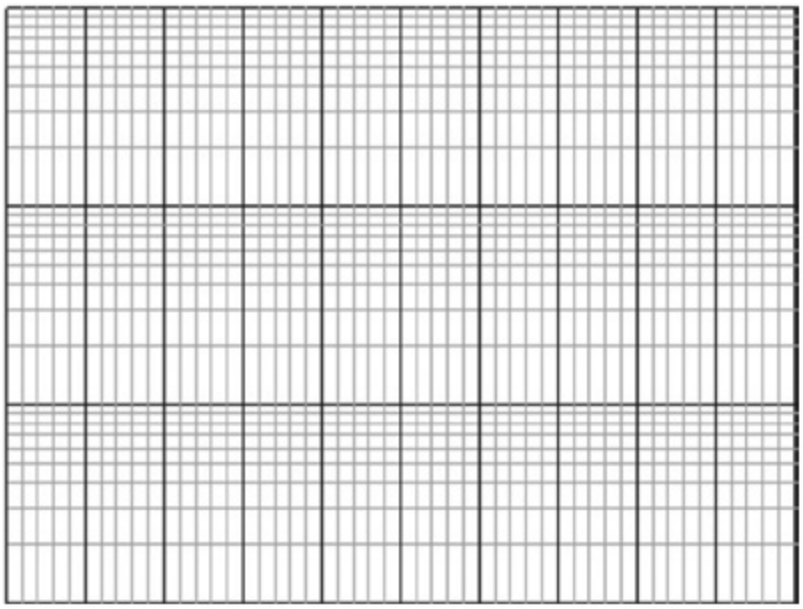
Na podstawie danych przedstawionych na rycinie 10.15 oblicz wartość $AUC_{0-\infty}$ po podaniu dożylnym, korzystając ze wzoru na AUC resztkowe, podstawiając zamiast C_{ost} – C_0. Aby wykonać obliczenia, musisz ekstrapolować krzywą do t = 0. W tym celu powinieneś przenieść dane na wykres półlogarytmiczny (ryc. 10.16).



Rycina 10.15. Zmiany stężenia leku A w czasie po jego podaniu dożylnym.

Po obliczeniu AUC całkowitego dla podania dożylnego i doustnego oszacuj bezwzględną dostępność biologiczną leku po podaniu doustnym na podstawie wzorów przedstawionych w zadaniu 20 w rozdziale 6.

Oblicz biologiczny okres półtrwania dla podanego leku.



Rycina 10.16. Papier półlogarytmiczny dla sporządzenia wykresu zależności stężenia leku od czasu.

ZADANIE 28.

Optymalizacja farmakoterapii na podstawie AUC.

U dwojga pacjentów (A i B) rozpoznano szpitalne zapalenie płuc o etiologii MRSA. Pacjent A jest otyłym mężczyzną (masa ciała 120 kg, BMI = 43), ale jego czynność nerek jest prawidłowa (klirens kreatyniny oszacowany na 140 ml/min). Pacjent B jest kobietą o prawidłowej masie ciała (55 kg, BMI = 21), ale choruje na przewlekłą chorobę nerek (klirens kreatyniny oszacowany na 40 ml/min). U chorych rozpoczęto dożylną terapię wankomycyną: u pacjenta A – 15 mg/kg mc. powtarzane co 8 godzin, a u pacjentki B – tę samą dawkę jednorazową na kg mc. powtarzaną jednak rzadziej, ze względu na niewydolność nerek, co 12 godzin. W celu dalszej optymalizacji terapii postanowiono także oznaczyć obojgu pacjentom stężenie leku w osoczu po 8 godzinach od podania pierwszej dawki leku (tuż przed podaniem kolejnej dawki pacjentowi A). Stężenia te wyniosły odpowiednio 10,9 mg/l i 11,5 mg/l dla pacjentów A i B. Wyniki badania laboratoryjnego wskazały, że wartość MIC patogenu wynosi 1 mg/l w przypadku obojga pacjentów. Skuteczność kliniczną wankomycyny monitoruje się, wyznaczając parametr AUC_{ss24}/MIC, który powinien wynieść 400 h w stanie stacjonarnym (AUC_{ss24} to AUC w stanie stacjonarnym w czasie 24 godzin). Dla zapewnienia bezpieczeństwa terapii wankomycyną iloraz stężeń $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ powinien być większy

niż 2. Ustal sposób dawkowania wankomycyny dla obojga pacjentów, aby leczenie było skuteczne i bezpieczne. Dokonaj tego w kolejnych etapach:

a. *Na podstawie dostępnych kalkulatorów online oszacuj powierzchnię ciała pacjentów.*

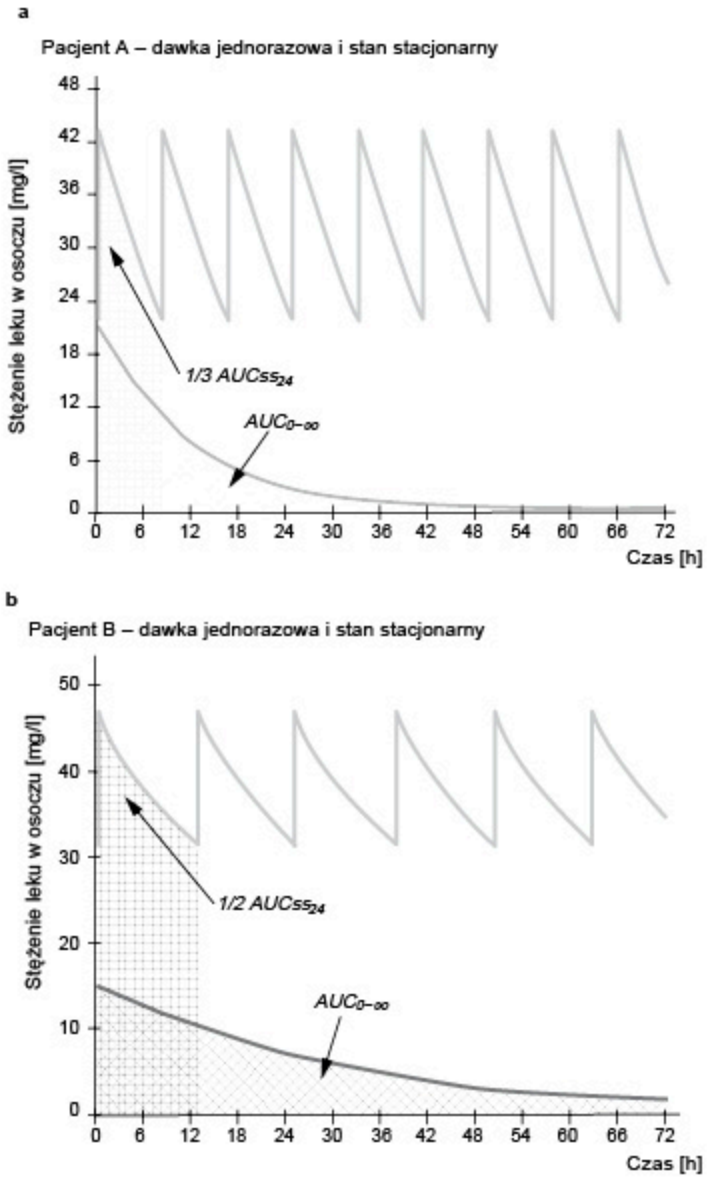
b. *Na podstawie danych odczytanych z ChPL oszacuj objętość dystrybucji wankomycyny u obojga pacjentów. ChPL wskazuje, że objętość dystrybucji wankomycyny wynosi około 60 l/1,73 m^2 powierzchni ciała.*

c. *Jakie były stężenia początkowe C_0, bezpośrednio po podaniu leku (chociaż lek podaje się w krótkotrwałych wlewach, przyjmij założenie, że podawano bolusy)?*

d. *Oszacuj wartości k_{el} i $t_{0,5}$ wankomycyny dla obojga pacjentów. Czy są one zbliżone do siebie? Dlaczego tak jest?*

e. *Po jakim czasie od rozpoczęcia leczenia zostanie osiągnięty stan stacjonarny?*

f. *Oszacuj wartości AUC_{ss24} dla obojga pacjentów. Skorzystaj z prawidłowości, że AUC w stanie stacjonarnym pomiędzy kolejnymi dwoma podaniami leku jest równe $AUC_{0-\infty}$ po jednorazowym podaniu dożylnym leku (co zilustrowano na ryc. 10.17a i b). Wzór na tę drugą wartość znasz z poprzedniego zadania.*



Rycina 10.17a–b.

g. *Jakie powinny być przedziały dawkowania w obu przypadkach, aby uzyskać wymagany stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego?*

h. *Ile powinna wynieść dawka jednorazowa wankomycyny dla każdego z pacjentów, aby spełnić warunek* $AUC_{ss24}/MIC = 400h$*?*

Zwróć uwagę, że dawka dla danego pacjenta jest wprost proporcjonalna do stężenia C_0, a to wprost proporcjonalne do $AUC_{0-\infty}$.

i. *Korzystając z programu KinPlot (http://www.rxkinetics.com/kinplot/), naszkicuj wykresy C(t) dla obojga pacjentów przed dokonaną optymalizacją terapii i po optymalizacji.*

CZĘŚĆ III

FARMAKODYNAMIKA

Rozdział 11

PODSTAWOWE POJĘCIA ZWIĄZANE Z MECHANIZMEM DZIAŁANIA LEKU

Lek przebył już „podróż” po organizmie (farmakokinetyka) i dotarł do swojego miejsca działania, zwanego punktem uchwytu. Teraz nadszedł czas na przeanalizowanie sposobu wiązania się leku z jego punktem uchwytu (*target*) i mechanizmu wywoływania odpowiedzi organizmu na lek (farmakodynamika) (ryc. 11.1). Tymi zagadnieniami zajmiemy się w niniejszej części książki.

Rycina 11.1. Wiązanie się leku z punktem uchwytu i wywoływanie odpowiedzi organizmu na lek.

ZADANIE 1.

Wykres zależności odpowiedzi na lek od jego dawki/stężenia.

Lek (L) jako związek chemiczny wywiera swoje działanie poprzez połączenie z inną cząsteczką w organizmie, określaną ogólnie punktem uchwytu (T – *target*). Takim punktem uchwytu najczęściej jest wielkocząsteczkowy związek organiczny, tj. receptor, enzym, kanał jonowy, transporter białkowy, rzadziej związek nieorganiczny, np. jony metali. W wyniku interakcji lek–punkt uchwytu dochodzi do ustalenia się równowagi:

$$L + T \leftrightarrow LT$$

Dla danego połączenia leku z punktem uchwytu odpowiedź organizmu na lek jest warunkowana odsetkiem zajętych miejsc wiązania (który pośrednio zależy od stężenia/dawki leku).

Na rycinie 11.2 narysuj wykresy krzywej obrazującej odpowiedź organizmu na lek w zależności od jego stężenia. Jeżeli masz problem z wykonaniem wykresów, możesz zobaczyć animację za pomocą interaktywnego narzędzia do nauki farmakologii: http://icp.org.nz/ (należy wejść w zakładkę Pharmacodynamics, moduł 1).

Rycina 11.2. Zależność odpowiedzi na lek od jego dawki.

Zaznacz na wykresie $E_{max}/2$ (efekt równy połowie efektu maksymalnego) i ED_{50} (dawkę konieczną do uzyskania połowy efektu maksymalnego).

ZADANIE 2.

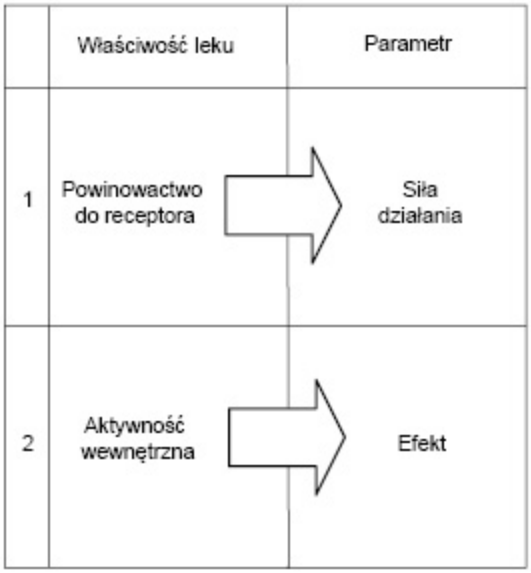
Odpowiedź na lek a siła działania.

Odpowiedź organizmu na lek jest charakteryzowana przez następujące parametry farmakodynamiczne:

1. **Siłę działania** (*potency*), która jest wynikiem **powinowactwa** leku do punktu uchwytu (*affinity*). Powinowactwo to zdolność do wiązania się z punktem uchwytu, co przekłada się na rozważany powyżej odsetek zajętych przez lek receptorów: im większe powinowactwo, czyli w konsekwencji siła działania, tym mniejsza dawka leku (stężenie) potrzebna do uzyskania danej odpowiedzi komórki. Leki stosowane są najczęściej w dawce bliskiej ED_{50} (*effective dose*), czyli takiej, która wywołuje efekt stanowiący 50% efektu maksymalnego (lub takiej, która wywołuje oczekiwany efekt u 50% osób przyjmujących lek).
2. **Efekt** (*efficacy*), który wynika z aktywności wewnętrznej leku (*intrinsic activity*), czyli jego zdolności do pobudzania odpowiedzi komórki: im wyższa aktywność wewnętrzna, tym większy maksymalny możliwy efekt działania leku. Są także leki niewywołujące żadnego efektu albo efekt przeciwny do wywoływanego przez ligand endogenny (blokując działanie systemu endogennego). Lekarz ma często do wyboru leki

o powinowactwie do tego samego receptora, ale różnej wielkości efektu, co ma istotne znaczenie kliniczne.

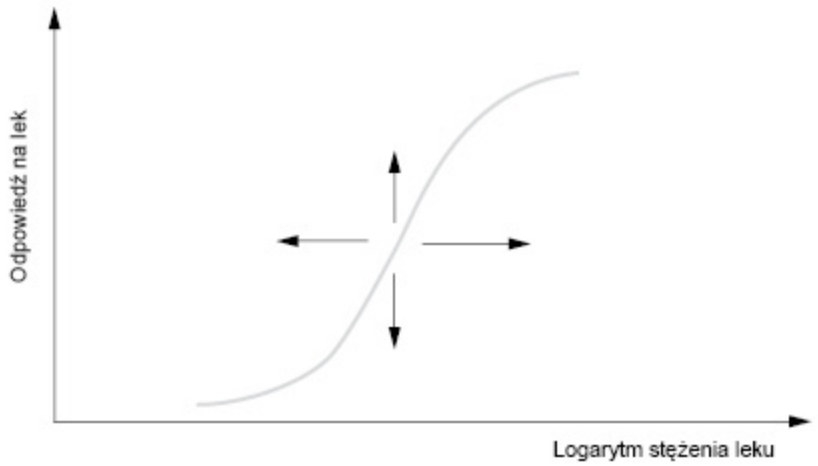
Powyższe cztery pojęcia są fundamentem farmakodynamiki. Ich relację ilustruje rycina 11.3.



Rycina 11.3. Relacje podstawowych pojęć farmakodynamicznych.

Na rycinie 11.4 narysuj nowe wykresy dla:

1. *leku o większym efekcie w porównaniu z już przedstawionym;*
2. *leku o mniejszym efekcie w porównaniu z już przedstawionym;*
3. *leku o większej sile działania w porównaniu z już przedstawionym;*
4. *leku o mniejszej sile działania w porównaniu z już przedstawionym.*



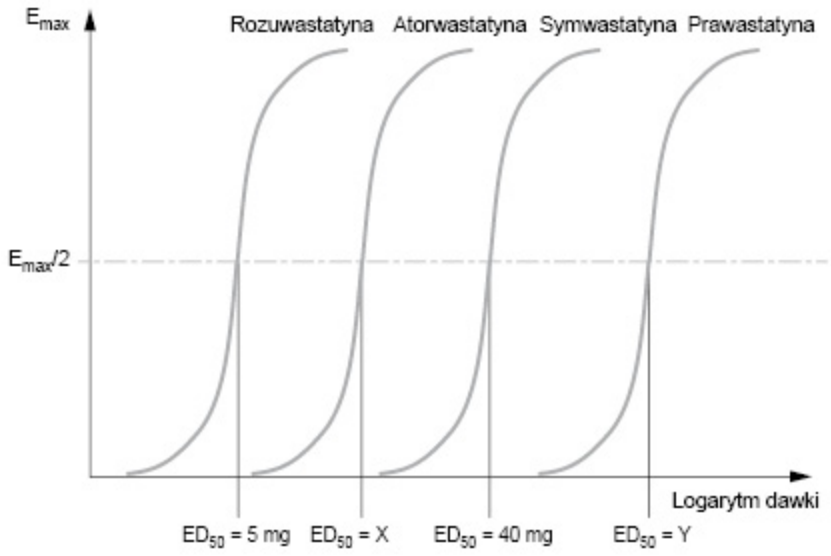
Rycina 11.4. Zależność między odpowiedzią na lek a jego stężeniem.

Możesz posiłkować się animacją z http://icp.org.nz/ (zakładka *Pharmacodynamics*, moduł 2). Zwróć uwagę, w którym kierunku ulegają przesunięciu krzywe w każdym przypadku. Czy kształt krzywej ulega zmianom?

ZADANIE 3.

Porównywanie siły działania leków.

Statyny (leki hamujące syntezę endogennego cholesterolu poprzez inhibicję enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo–glutarylo koenzymu A, HMG-CoA) są podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu hipercholesterolemii lub choroby wieńcowej. Lekarz ma do dyspozycji kilka leków z tej grupy. Na wykresie (ryc. 11.5) przedstawiono zależność dawka–efekt dla czterech statyn.



Rycina 11.5. Porównanie siły działania statyn.

Na podstawie wykresów z ryciny 11.5 dokończ odpowiedzi w tabeli 11.1.

Tabela 11.1. Opisy przypadków pacjentów.

Opis – pytanie	Odpowiedź
Lekarz przepisał pacjentowi lek z $E_{max}/2$ uzyskiwanym przy najniższych dawkach, gdyż mężczyzna obawia się stosowania leków w wysokich dawkach	Tym lekiem jest …
Lekarz przepisał pacjentce atorwastatynę. Atorwastatyna jest stosowana w dawce ekwiwalentnej* w stosunku do simwastatyny. Ekwiwalentna dawka atorwastatyny jest 2 razy mniejsza od dawki simwastatyny	Dawka atorwastatyny wynosi …
Lekarz przepisał pacjentce lek o najmniejszej sile działania	Tym lekiem jest …
Lekarz przepisał prawastatynę w dawce ekwiwalentnej w stosunku do rosuwastatyny. Dawka prawastatyny jest 16 razy większa od rosuwastatyny	Dawka prawastatyny wynosi …
Lekarz przepisał pacjentowi lek o największej sile działania	Tym lekiem jest …

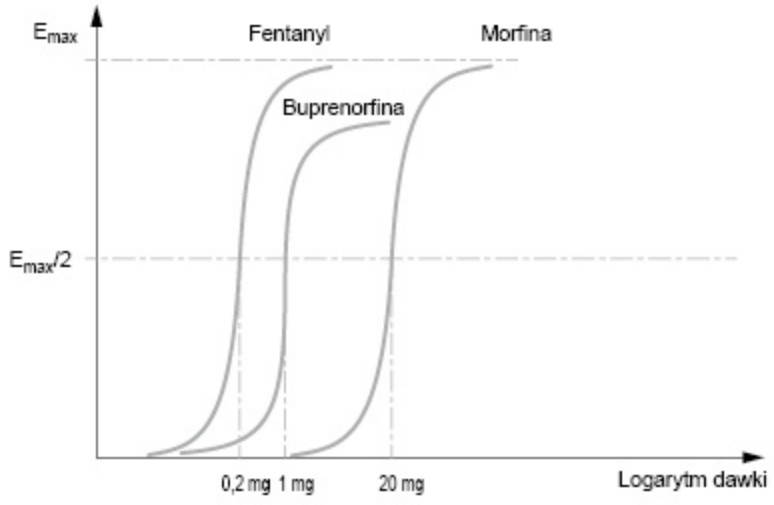
* Wywołującej porównywalny efekt terapeutyczny jak inny lek o tym samym mechanizmie działania.

ZADANIE 4.

Pojęcie siły działania oraz efektu działania leku (odpowiedzi na lek).

W uśmierzaniu silnego bólu, jak również w terapii uzależnień, pomocne są opioidowe leki przeciwbólowe. Leki te, spośród których kilka przedstawiono na wykresach na rycinie 11.6, są agonistami

tego samego receptora – receptora opioidowego typu μ. Leki te różnią się jednak wielkością odpowiedzi i siłą działania.



Rycina 11.6. Siła działania i efekt opioidów.

Na podstawie ryciny 11.6 dopasuj w tabeli 11.2 odpowiedni lek do opisu.

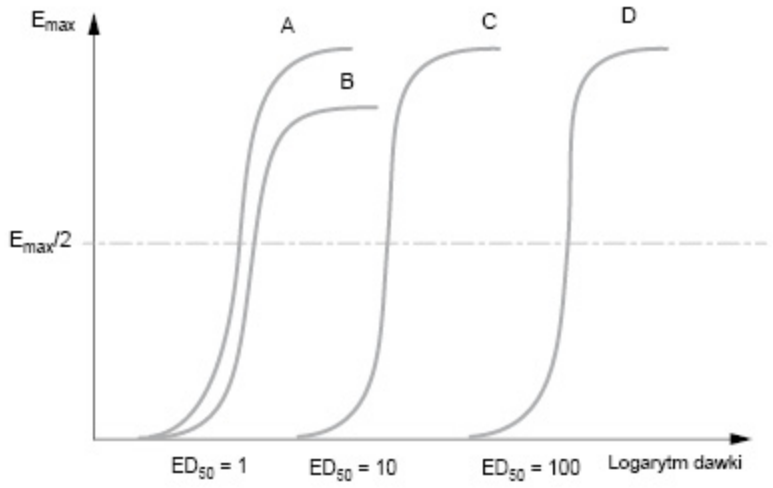
Tabela 11.2. Opisy przypadków pacjentów.

Opis	Lek
Lekarz przepisał pacjentowi lek o największej sile działania przeciwbólowego	
Lekarz rozpoczął terapię przeciwbólową u pacjenta, przepisując lek o najwyższej ED_{50}	
Lekarz zapisał pacjentowi, do stosowania doraźnego w bólu przebijającym, lek o najmniejszej sile działania, mogący wywołać maksymalną odpowiedź	
W leczeniu uzależnienia od heroiny lekarz zalecił pacjentowi stosowanie leku silniejszego od morfiny, ale o słabszej odpowiedzi	
Lekarz przepisał pacjentowi lek przeciwbólowy o największym powinowactwie do receptora opioidowego typu μ	

ZADANIE 5.

Siła działania leku i odpowiedź na niego.

Na rycinie 11.7 przedstawiono efekt czterech leków w zależności od dawki. Wszystkie leki: A, B, C i D – pobudzają ten sam receptor.



Rycina 11.7. Siła działania leku a odpowiedź na niego.

Do lekarza zgłosili się różni pacjenci, z różnymi nawykami.

Na podstawie wykresów na rycinie 11.7 dobierz leki (lek A, B, C lub D) dla poszczególnych pacjentów przedstawionych w tabeli 11.3.

Tabela 11.3. Opisy przypadków pacjentów.

Opis przypadku	Lek
50-letnia kobieta ma tendencję do samodzielnego zwiększania przepisanej dawki. Lekarz postanowił przepisać jej lek, który nie wywiera maksymalnego efektu i w ten sposób ograniczyć ryzyko zbyt silnego działania w razie przedawkowania	
67-letni mężczyzna uważa, że skuteczny lek powinien występować w bardzo małych dawkach. Lekarz przepisał mu taki, który ma najniższe ED_{50}	
76-letnia kobieta obawia się leków z bardzo wysokimi i bardzo niskimi dawkami. Lekarz przepisał jej lek o wysokim efekcie działania w pośredniej dawce	
80-letni mężczyzna ma trudności w połykaniu tabletek, dlatego lekarz przepisał mu lek w roztworze do dawkowania kroplami. Obawiając się, że pacjent może odmierzyć większą liczbę kropel niż powinien, przepisał najsłabszy lek	

ZADANIE 6.

Punkty uchwytu dla leków.

Odpowiedź organizmu na lek wynika z jego wiązania się ze specyficznym punktem uchwytu. W wyniku tego procesu dochodzi do modyfikacji procesów zachodzących na poziomie komórki, tkanki lub narządu. Istnieje kilka rodzajów punktów uchwytu dla leku, co warunkuje różnorodność mechanizmów dalszego przekazywania sygnału. W tabeli 11.4 zawarte są główne grupy punktów uchwytu dla leków.

Do odpowiednich rubryk tabeli wstaw przykłady leków działających poprzez podane punkty uchwytu – leki wybierz z listy:

Amlodypina
Deferoksamina
Diklofenak
Empagliflozyna
Fluoksetyna
Furosemid
Kaptopryl
Lidokaina
Metoprolol
Ondansetron
Pantoprazol
Salbutamol
Węglan wapnia
Werapamil

Tabela 11.4. Leki i ich punkty uchwytu.

Punkt uchwytu	**Przykład leku działającego w ten sposób**
Receptor	
Enzym	
Jon nieorganiczny	
Kanał jonowy	
Transporter	

Rozdział 12

LEKI DZIAŁAJĄCE POPRZEZ RECEPTORY

Jednymi z podstawowych i klasycznych punktów uchwytu dla leków są receptory. W wyniku procesu wiązania leku z receptorem informacja przekazywana przez lek ulega „przetłumaczeniu" na wiadomość zrozumiałą dla komórki (ryc. 12.1).

Rycina 12.1. Schemat działania leku na komórkę.

ZADANIE 1.

Charakterystyka ligandów receptorów.

Na podstawie aktywności wewnętrznej (patrz zadanie 2, rozdział 11) wyróżniamy kilka rodzajów ligandów.

Uzupełnij tabelę 12.1, wpisując, czy dany związek chemiczny ma powinowactwo do receptora (Tak/Nie) oraz jaka jest jego aktywność wewnętrzna (wyraź ją liczbą).

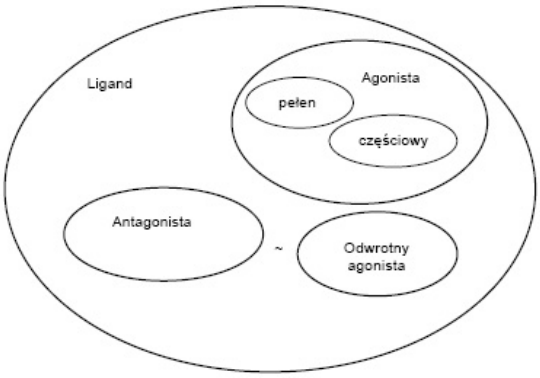
Tabela 12.1. Rodzaje ligandów receptora.

Ligand	Powinowactwo do receptora	Aktywność wewnętrzna Wstaw liczby od –1 do 1
Pełen agonista		
Częściowy agonista		
Odwrotny agonista		
Antagonista		

ZADANIE 2.

Relacje między ligandami.

Na podstawie ryciny 12.2 zastanów się, jakie są wzajemne relacje między ligandami.



Rycina 12.2. Wzajemne relacje między ligandami receptora.

W odpowiedzi na powyższe zagadnienie pomoże Ci wykonanie wykresów.

W układzie współrzędnych z ryciny 12.3 nakreśl efekty działania pełnego agonisty, częściowego agonisty, antagonisty i odwrotnego agonisty jako funkcję ich stężenia.

Rycina 12.3. Efekt działania ligandów w zależności od stężenia.

ZADANIE 3.

Siła działania agonistów i ich efekt.

W laboratorium opracowano nowy lek Z, który jest częściowym agonistą receptora α_1-adrenergicznego. Lek Z wykazuje większą siłę działania w porównaniu z pełnymi agonistami tego samego receptora, tj. noradrenaliną i fenylefryną. Fenylefryna, w porównaniu z lekiem Z i noradrenaliną, ma najmniejszą siłę działania.

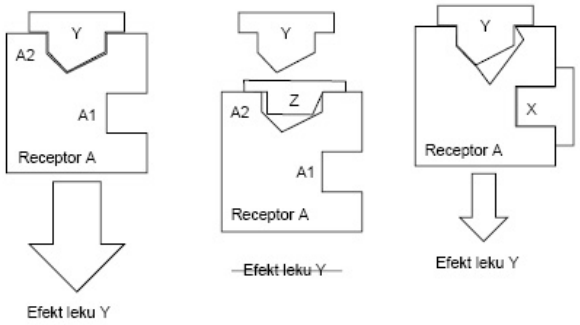
Na rycinie 12.4 narysuj wykres przedstawiający zależność efektu od dawki dla tych trzech leków.

Rycina 12.4. Zależność efektu od dawki leku Z, noradrenaliny i fenylefryny.

ZADANIE 4.

Leki – agoniści i antagoniści receptorów.

W praktyce klinicznej zdarzają się sytuacje, w których pacjent otrzymuje jednocześnie antagonistę (X) i agonistę (Y) tego samego receptora. Antagonista kompetycyjny współzawodniczy o miejsce wiązania z agonistą, osłabiając jego efekt terapeutyczny (ryc. 12.5).



Rycina 12.5. Działanie antagonisty kompetycyjnego i niekompetycyjnego.

Pewnego dnia lekarz podsumował leki, jakie przepisywał, i stwierdził, że są to tylko agoniści albo antagoniści różnych receptorów.

Pomóż mu podzielić te leki na agonistów i antagonistów i połącz w pary działające na ten sam receptor.

Atropina

Naltrekson

Pilokarpina

Propranolol

Salbutamol

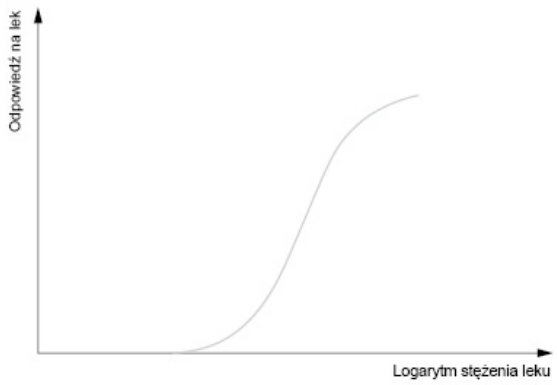
Tramadol

Jaki byłby efekt, gdyby lekarz przepisał oba leki z pary jednemu pacjentowi?

ZADANIE 5.

Działanie agonisty w obecności antagonisty kompetycyjnego.

Na rycinie 12.6 zaznaczono efekt działania agonisty pewnego receptora.



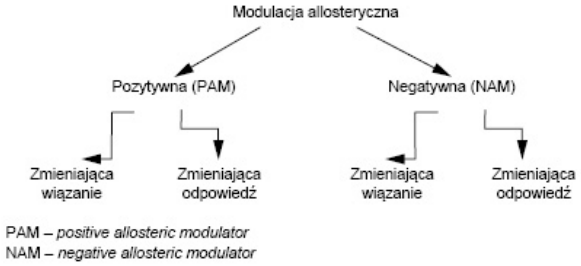
Rycina 12.6. Wpływ antagonisty kompetycyjnego na działanie agonisty.

Narysuj krzywą zależności dawka–efekt dla tego samego agonisty, który oddziałuje na receptor w obecności pewnego stałego stężenia antagonisty kompetycyjnego. Antagonista kompetycyjny nie zmienia odpowiedzi agonisty, lecz zmniejsza jego siłę działania.

ZADANIE 6.

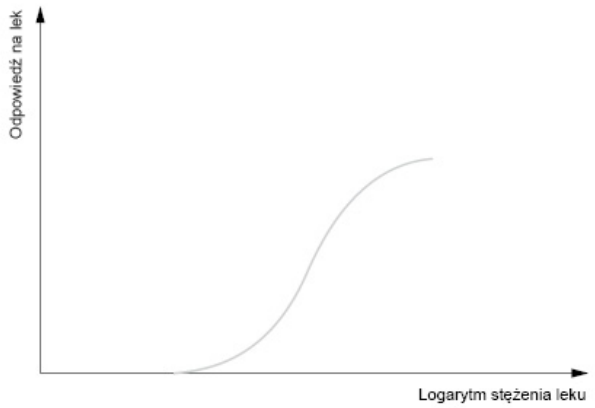
Modulacja allosteryczna.

Poza oddziaływaniem kompetycyjnym znany jest cały szereg oddziaływań niekompetycyjnych (por. ryc. 12.5). W farmakologii zjawisko to bywa nazywane „modulacją allosteryczną" (ryc. 12.7).



Rycina 12.7. Modulacja allosteryczna.

Na rycinie 12.8 przedstawione jest działanie agonisty pewnego receptora bez dodatku żadnego innego związku chemicznego.



Rycina 12.8. Działanie agonisty w obecności różnych modulatorów allosterycznych.

Na tej rycinie narysuj cztery dodatkowe krzywe, które scharakteryzują działanie agonisty w obecności określonego stężenia:

1. *PAM zwiększającego wiązanie agonisty;*
2. *PAM zwiększającego odpowiedź agonisty;*
3. *NAM zmniejszającego wiązanie agonisty;*
4. *NAM zmniejszającego odpowiedź agonisty.*

ZADANIE 7.

Różne rodzaje ligandów.

Lekarz w poradni POZ przepisał podczas swojej pracy w ciągu jednego dnia kilka//kilkanaście leków, dla których punktem uchwytu są receptory.

Przy opisach w tabeli 12.2 wstaw jedno pojęcie lub więcej spośród wymienionych: „ligand", „antagonista", „agonista", „PAM", „NAM". Możesz też uściślić rodzaj agonisty, antagonisty, PAM lub NAM. W rozwiązaniu tego zadania pomoże Ci rycina 12.5 z zadania 4.

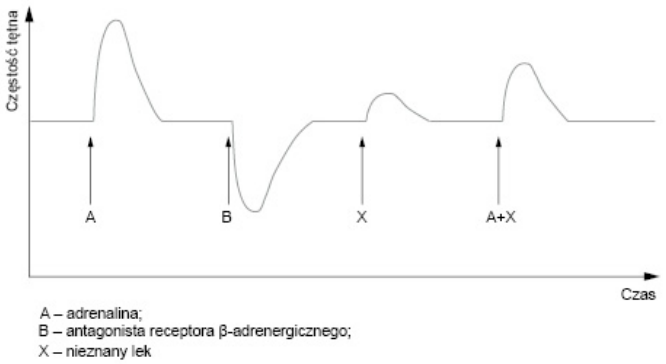
Tabela 12.2. Leki – różne rodzaje ligandów.

Opis	Lek X jest:
Lekarz przepisał lek X, który blokuje miejsce wiązania innego leku – Y, będącego agonistą. Aby uzyskać taki sam efekt leku Y, jak przed podaniem leku X, trzeba zwiększyć jego stężenie we krwi	
Lekarz przepisał lek X, który wykazuje powinowactwo do miejsca A1 receptora A i w ten sposób osłabia efekt działania leku Y, działającego na miejsce A2 receptora A. Pomimo zwiększenia dawki leku Y nie uda się uzyskać takiego efektu jak przed podaniem leku X	
Lekarz przepisał lek X, który wykazuje powinowactwo do receptora i stymuluje powstawanie wtórnego przekaźnika, ale stosowany przez dłuższy czas wykazuje słabszy efekt, aniżeli na początku terapii. Jak nazywamy to zjawisko?	
Lekarz przepisał lek X, który wykazuje powinowactwo do receptora. Wskutek długotrwałego stosowania – 6 tyg., doszło do zwiększenia liczby receptorów. Jak nazywamy to zjawisko?	
Lekarz przepisał pacjentowi lek X, który wiąże się z receptorem, ale jego aktywność wewnętrzna wynosi 0	
Lekarz przepisał pacjentowi lek X, który wykazuje powinowactwo do receptora, a po związaniu się z nim uruchamia w komórce kaskadę zdarzeń	
Lekarz przepisał pacjentowi lek X, który wykazuje powinowactwo do receptora, a jego aktywność wewnętrzna jest > 0, ale < 1	
Punktem uchwytu dla leku jest receptor. Lekarz przepisał lek X, który działa poprzez receptor	
Lekarz zastosował pewien lek, który w warunkach *in vitro* nie wywołuje żadnej odpowiedzi receptora, jeśli nie ma agonisty tego receptora. W obecności agonisty receptora nasila jego działanie	
Lekarz zastosował u pacjenta lek, który obniża maksymalną możliwą odpowiedź wywoływaną przez hormon endogenny	

ZADANIE 8.

Różne rodzaje agonistów.

Zwierzęciu laboratoryjnemu w trakcie wysiłku fizycznego podano różne leki (zawsze w tych samych dawkach), rejestrując jego częstość tętna (ryc. 12.9).



Rycina 12.9. Wpływ leków na częstość tętna zwierzęcia laboratoryjnego.

Jakie właściwości ma lek X? Jak można go nazwać?

ZADANIE 9.

Działanie pozytywnego modulatora allosterycznego (PAM).

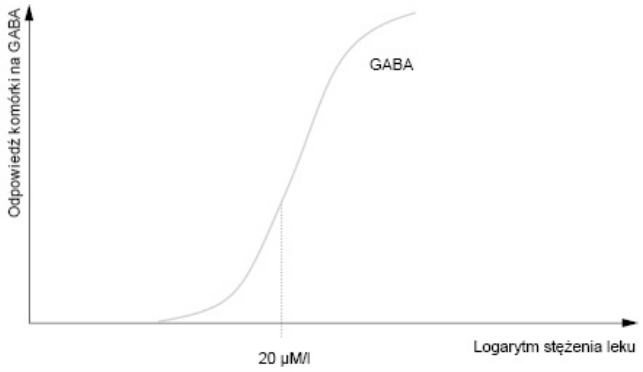
a. Kwas γ-aminomasłowy (GABA) w komórkach wykazujących ekspresję receptorów $GABA_A$ wywołuje odpowiedź w postaci otwarcia kanału chlorkowego. Diazepam jest pozytywnym modulatorem allosterycznym (PAM) receptora$GABA_A$, zwiększającym wiązanie GABA z jego receptorem. Przeprowadzono trzy eksperymenty: do komórek wykazujących ekspresję $GABA_A$ dodawano różne kombinacje związków.
Na rycinie 12.10 narysuj, jaka będzie wielkość odpowiedzi komórek w eksperymencie nr 2 i 3.

Jaki związek dodano?	1		2		3	
	GABA (10 μM)	Diazepam (1 μM)	GABA (10 μM)	Diazepam (1 μM)	GABA (10 μM)	Diazepam (1 μM)
	+	–	–	+	+	+

Rycina 12.10. Wpływ GABA i diazepamu na działanie receptora $GABA_A$.

b. EC_{50} GABA dla jego działania na receptory $GABA_A$ wynosi 20 μM/l.

Oblicz, ile będzie wynosić EC_{50} w obecności diazepamu, który zwiększa powinowactwo GABA do jego receptora 2-krotnie.
Na rycinie 12.11 narysuj odpowiednią krzywą zależności stężenie–efekt po zastosowaniu diazepamu.

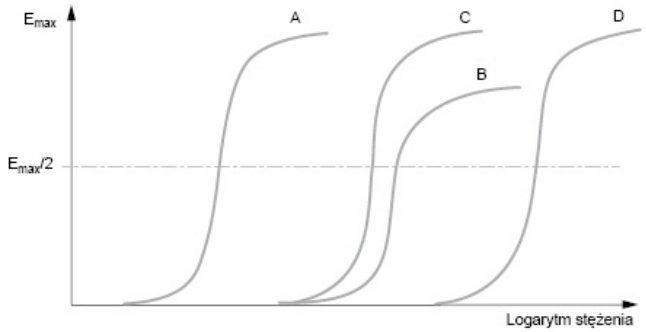


Rycina 12.11. Modyfikacja odpowiedzi komórki nerwowej na GABA przez diazepam.

ZADANIE 10.

Zachowanie agonisty w obecności antagonisty (przykład I).

Mężczyzna, 59 lat, stosuje przewlekle antagonistę pewnego receptora (wiążącego się do receptora w tym samym miejscu co agonista). Doraźnie otrzymał lek, który jest agonistą tego samego receptora (jego stosowanie bez antagonisty przedstawia krzywa C na ryc. 12.12). W tej sytuacji podany doraźnie lek miał znacznie słabsze działanie i należało zwiększyć jego dawkę, aby uzyskać taki sam efekt, jaki można uzyskać bez antagonisty.



Rycina 12.12. Wpływ różnych rodzajów antagonistów receptora na działanie agonisty.

Która krzywa przedstawia działanie agonisty w obecności antagonisty?

ZADANIE 11.

Zachowanie agonisty w obecności antagonisty (przykład II).

Mężczyzna, 45 lat, stosuje lek, który jest agonistą pewnego receptora X (jego stosowanie bez antagonisty przedstawia krzywa C na ryc. 12.12 z zadania 10). Inny lekarz przepisał mu antagonistę niekompetycyjnego, co zmniejszyło efekt agonisty.

Wskaż na rycinie 12.12 z zadania 10, która krzywa przedstawia działanie agonisty w obecności antagonisty.

ZADANIE 12.

Adrenalina jako ligand.

Kobiecie, 43 lata, z objawami wstrząsu anafilaktycznego podano domięśniowo adrenalinę. Adrenalina działa poprzez receptory adrenergiczne. Jest ona wobec tych receptorów agonistą/antagonistą – podkreśl właściwą odpowiedź.

Uzasadnij powyższą odpowiedź, wstawiając w tabeli 12.3 w odpowiednie miejsca słowa „Prawda" lub „Fałsz".

Tabela 12.3. Działanie adrenaliny i innych leków na receptory adrenergiczne.

Opis	Prawda/Fałsz
Adrenalina wykazuje powinowactwo do receptorów α- i β-adrenergicznych	
Adrenalina stymuluje tworzenie wtórnych przekaźników, które uruchamiają procesy wewnątrzkomórkowe	
Propranolol jest antagonistą kompetycyjnym receptorów dla adrenaliny	
Prazosyna jest antagonistą niekompetycyjnym receptorów dla adrenaliny	

ZADANIE 13.

Zachowanie agonisty w obecności antagonisty.

Mężczyzna, 58 lat, stosuje przewlekle propranolol. Jest on uczulony na jad owadów błonkoskrzydłych. Pewnego dnia po użądleniu przez osę wystąpiły u niego objawy wstrząsu anafilaktycznego. Podano mu adrenalinę, ale jej działanie na układ krążenia było słabsze niż oczekiwano. Dopiero po podaniu kolejnej dawki zaobserwowano działanie adrenaliny.

Wyjaśnij, dlaczego u tego pacjenta uzyskano efekt po zastosowaniu większej niż zwykle dawki adrenaliny. W udzieleniu odpowiedzi może Ci pomóc wykres z ryciny 12.12 z zadania 10.

ZADANIE 14.

Przykłady ligandów.

Na oddziale chorób wewnętrznych stosuje się wiele leków działających poprzez receptory. Opisy tych leków podano w tabeli 12.4.

Tabela 12.4. Leki – agoniści i antagoniści receptorów.

Opis	Przykład leku
Lek stosowany u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, który wykazuje powinowactwo względem receptora β_1-adrenergicznego. Po związaniu się z receptorem hamuje tworzenie wtórnego przekaźnika	
Lek stosowany u pacjentów z astmą oskrzelową. Lek wykazuje powinowactwo i aktywność wewnętrzną względem receptora zlokalizowanego w błonie komórkowej komórek mięśni gładkich oskrzeli. W wyniku połączenia leku z receptorem powstaje wtórny przekaźnik	
Lek stosowany u pacjentów z astmą oskrzelową. Lek wykazuje powinowactwo względem receptora zlokalizowanego w błonie komórkowej komórek mięśni gładkich oskrzeli. Jego aktywność wewnętrzna wynosi 0	
Lek stosowany u pacjentów z astmą oskrzelową. Lek wykazuje powinowactwo i aktywność wewnętrzną względem receptora zlokalizowanego w cytoplazmie. Lek musi posiadać właściwości lipofilne, aby przejść przez błonę komórkową i dotrzeć do receptora	

Przy każdym opisie podaj przykład leku (lub leków).

ZADANIE 15.

Przykłady leków będących agonistami i antagonistami.

Związki endogenne (neuroprzekaźniki, hormony) to przede wszystkim agoniści określonych receptorów. Natomiast jako leki stosuje się zarówno agonistów, jak i antagonistów.

a. *W miejscu trzykropka wpisz do tabeli 12.5 nazwę receptora, przez który działa wymieniony agonista, oraz nazwę leku będącego antagonistą tego receptora.*

Tabela 12.5. Leki – antagoniści receptorów.

Endogenny agonista	Receptor	Lek – antagonista
Acetylocholina	W układzie somatycznym –	
Acetylocholina	W układzie przywspółczulnym –	
Adrenalina	W naczyniach skóry –	
	W oskrzelach –	
	W sercu –	
Histamina	W oskrzelach –	
	W komórkach okładzinowych żołądka –	

b. *W tabeli 12.6 znajdziesz nazwę leku będącego agonistą lub antagonistą. Uzupełnij tabelę, wpisując agonistę lub antagonistę tego samego receptora.*

Tabela 12.6. Leki – agoniści i antagoniści receptorów.

Lek – agonista	Lek – antagonista
Morfina	
	Doksazosyna
Diazepam	
	Metoprolol
	Tubokuraryna
Karbachol	
Salbutamol	
	Bikukulina

c. *W tabeli 12.7 podano nazwę receptora. Wpisz lek, który jest agonistą lub antagonistą tego receptora.*

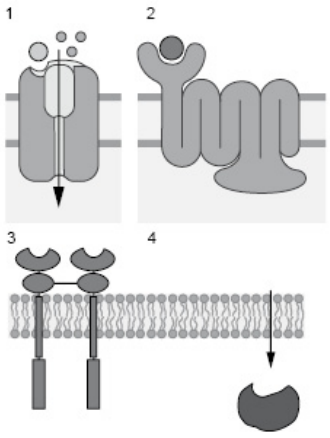
Tabela 12.7. Leki – agoniści i antagoniści receptorów.

Agonista	Receptor	Antagonista
	α_1-adrenergiczny	
	β_1-adrenergiczny	
	β_2-adrenergiczny	
	Muskarynowy	
	μ-opioidowy	
	BZ1 (benzodiazepinowy)	
	Nikotynowy	

ZADANIE 16.

Rodzaje receptorów.

Określenie „receptor" nie jest pojęciem jednolitym. W farmakologii wyróżniamy cztery rodzaje receptorów, które różnią się w sposób zasadniczy lokalizacją w komórce, sposobem aktywacji wtórnych przekaźników, szybkością działania itp. (ryc. 12.13).



Rycina 12.13. Typy receptorów.

Uzupełnij tabelę 12.8 informacjami dotyczącymi poszczególnych receptorów.

Tabela 12.8. Charakterystyka różnych typów receptorów.

	1	2	3	4
Nazwa typu receptora				
Lokalizacja w komórce				
Szybkość działania (czas potrzebny na uzyskanie efektu od momentu związania agonisty z receptorem)				

ZADANIE 17.

Przykłady różnych typów receptorów.

Receptory pełnią istotne funkcje w organizmie jako odbiorniki dla neuroprzekaźników, hormonów.

Przypisz jeden z podanych powyżej (w tab. 12.8) typów receptorów do wymienionych w tabeli 12.9 fizjologicznych nazw receptorów.

Tabela 12.9. Przykłady receptorów różnych typów.

Receptor fizjologiczny	Typ receptora
Adrenergiczny	
Muskarynowy	
Nikotynowy	
Receptor dla GKS	
Receptor dla insuliny	
Receptor dla VEGF	
Receptor dla witaminy D_3	
Receptor $GABA_A$	

ZADANIE 18.

Dopasowywanie ligandów endo- i egzogennych do odpowiednich receptorów i określanie ich typów.

Na receptory znajdujące się w organizmie oddziałują endogenne związki oraz leki.

a. *Połącz wymienione w tabelach 12.10 i 12.11 ligandy z receptorem – tabela 12.12 – przez który wykazują one swoje działanie. Uwzględnij sposób działania liganda (agonista czy antagonista).*

Tabela 12.10. Przykłady endogennych ligandów różnych typów receptorów.

Lp.	Ligandy endogenne
1	Acetylocholina
2	Dopamina
3	GABA
4	Insulina
5	Kortyzol
6	Noradrenalina
7	VEGF

Tabela 12.11. Przykłady leków – ligandów różnych typów receptorów.

Lp.	Ligandy – leki
8	Insulina aspart
9	Sukcynylocholina
10	Deksametazon
11	Dobutamina
12	Spironolakton
13	Losartan
14	Rokuronium
15	Trastuzumab

Tabela 12.12. Agoniści i antagoniści różnych typów receptorów.

Agoniści	Typ receptora	Antagoniści
	Receptor związany z kanałem jonowym	
	Receptor związany z białkiem G (GPCR)	
	Receptor związany z enzymem	
	Receptor związany z DNA	

Zauważ, że endogenny związek może działać przez dwa różne typy receptorów.

b. *Po uzupełnieniu tabeli 12.12 zastanów się, w jaki sposób działają na receptory ligandy endogenne, a w jaki sposób leki.*

ZADANIE 19.

Receptory jonotropowe jako punkt uchwytu leków.

Receptory jonotropowe są to receptory, których efekt działania jest bardzo szybko widoczny. Związanie liganda z receptorem powoduje otwarcie kanału, przez który przechodzą jony.

Uzupełnij tabelę 12.13, podając pełną nazwę związku, który jest endogennym agonistą receptora i otwiera kanał – podaj, jaki jon przechodzi przez określony kanał. Podaj przykład leku, który wykazuje działanie poprzez wpływ na określony receptor.

Tabela 12.13. Endo- i egzogenne związki działające na receptory jonotropowe.

Nazwa receptora	Ligand endogenny (pełna nazwa)	Jon przewodzony przez kanał jonowy	Przykład leku – liganda receptora
5-HT_3			
$GABA_A$			
Nikotynowy			
NMDA			

ZADANIE 20.

Agoniści i antagoniści receptorów jonotropowych.

Pobudzanie receptora związanego z kanałem jonowym (jonotropowego) prowadzi do uzyskania szybkiego efektu. Taką sytuację obserwujemy w przypadku receptora nikotynowego. Receptor nikotynowy znajduje się m.in. w płytce motorycznej, jego pobudzenie prowadzi do skurczu mięśni szkieletowych. W anestezjologii wykorzystuje się takie leki, jak:

Miwakurium

Pankuronium

Rokuronium

Sukcynylocholina

a. *Uzupełnij tabelę 12.14, dzieląc wymienione leki na agonistów i antagonistów. Opisz efekt działania, jaki wywierają na skutek mechanizmu działania.*

Tabela 12.14. Agoniści i antagoniści receptora nikotynowego – efekty ich działania.

Efekt działania	Agonista	Receptor	Antagonista	Efekt działania
		Nikotynowy		

Receptory jonotropowe są zbudowane z pięciu podjednostek białkowych i mogą stanowić kompleksy, na których występują miejsca wiążące różne inne substancje o właściwościach potęgujących lub osłabiających działanie endogennego agonisty – przykładem jest receptor $GABA_A$.

b. *Podane związki dopasuj do odpowiedniego miejsca w tabeli 12.15.*

Tabela 12.15. Modulatory działania receptora $GABA_A$.

Pozytywny allosteryczny modulator	Receptor	Negatywny allosteryczny modulator
	$GABA_A$	

Diazepam
Etanol
Fenobarbital
Flumazenil
Penicylina G
Zolpidem

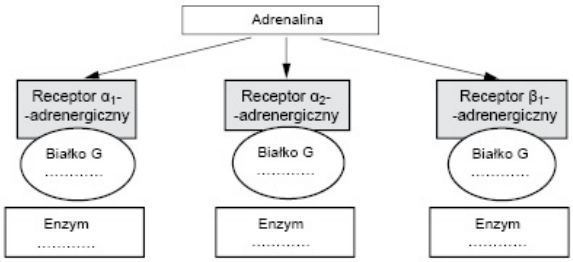
ZADANIE 21.

Receptory metabotropowe.

Receptor metabotropowy to inaczej receptor związany z białkiem G (GPCR – *G-protein coupled receptor*), który może się wiązać z jednym z trzech typów białek G. Każde z białek G aktywuje lub hamuje określony enzym, a zatem odpowiada za powstawanie lub niepowstawanie określonego wtórnego przekaźnika.

Lekiem działającym przez te receptory jest adrenalina. Pobudzane przez nią receptory są sprzężone z białkami G wszystkich trzech typów.

Wpisz w puste pola na rycinie 12.14 rodzaj białka G sprzężonego z danym receptorem adrenergicznym. Konsekwencją pobudzenia receptora związanego z białkiem G jest zmiana aktywności enzymu. Uzupełnij nazwy enzymów na rycinie i określ kierunek zmiany aktywności.



Rycina 12.14. Receptory metabotropowe, których agonistą jest adrenalina.

ZADANIE 22.

cAMP jako wtórny przekaźnik (na przykładzie receptorów adrenergicznych).

Po podaniu adrenaliny obserwuje się m.in. rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli i zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego. Adrenalina jest agonistą receptorów adrenergicznych i w ten sposób wywołuje wspomniane efekty. Jednak adrenalina nie wnika do wnętrza komórki, tylko stymuluje syntezę wewnątrz komórki wtórnego przekaźnika – cAMP.

Wskaż w tabeli 12.16 typy receptorów, przez które adrenalina zwiększa poziom cAMP oraz efekt działania adrenaliny na te receptory.

Tabela 12.16. Efekty działania adrenaliny na receptory.

↑cAMP	Receptor/y, przez który/e adrenalina zwiększa poziom cAMP	Miejsce występowania receptora	Efekt działania adrenaliny/cAMP
		Mięśnie gładkie naczyń krwionośnych	
		Kardiomiocyty	

ZADANIE 23.

Receptor związany z białkiem G (GPCR) i rodzaje białek G.

Nie tylko adrenalina, lecz także wiele innych leków działa poprzez receptory metabotropowe.
Do podanego w tabeli 12.17 typu receptora dopisz rodzaj białka G, nazwę enzymu, który jest aktywowany lub hamowany, oraz wtórne przekaźniki (jeśli powstają). Podaj przykład leku, który jest agonistą lub antagonistą tego receptora.

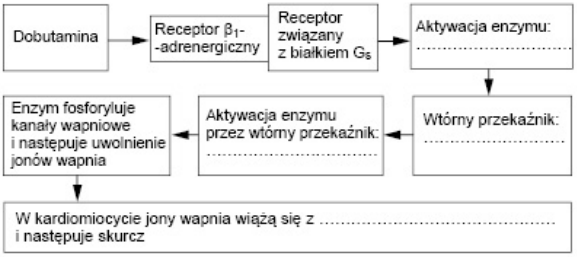
Tabela 12.17. Receptory metabotropowe – punkty uchwytu leków.

Receptor	Rodzaj białka G	Enzym i powstające wtórne przekaźniki	Lek – agonista lub antagonista
5-HT_2-serotoninowy			
5-HT_4-serotoninowy			
AT_1-angiotensynowy			
D_2-dopaminowy			
$GABA_B$			
H_1-histaminowy			
M_2-muskarynowy			
M_3-muskarynowy			

ZADANIE 24.

Aktywacja szlaków sygnalizacyjnych po pobudzeniu receptora związanego z białkiem G_s w sercu.

Pacjentowi z niewydolnością serca podano dożylnie dobutaminę, która jest agonistą receptorów β_1-adrenergicznych zlokalizowanych w sercu. Wywołała efekt inotropowo dodatni.
Uzupełnij rycinę 12.15, aby wykazać, w jaki sposób dobutamina wywołała inotropizm dodatni.

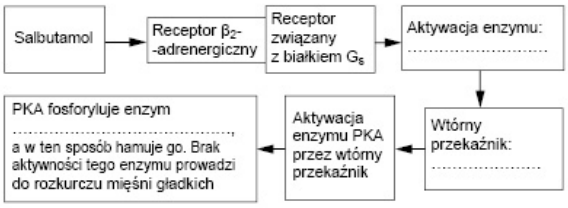

Dobutamina
Receptor β1- -adrenergiczny
Receptor związany z białkiem Gs
Aktywacja enzymu: .....
Wtórny przekaźnik: .....
Aktywacja enzymu przez wtórny przekaźnik: .....
Enzym fosforyluje kanały wapniowe i następuje uwolnienie jonów wapnia
W kardiomiocycie jony wapnia wiążą się z ..... i następuje skurcz

Rycina 12.15. Agonista receptora β_1-adrenergicznego – wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału.

ZADANIE 25.

Aktywacja szlaków sygnalizacyjnych po pobudzeniu receptora związanego z białkiem G_s w mięśniach gładkich.

Mężczyzna zastosował wziewnie w napadzie astmy oskrzelowej salbutamol, który jest agonistą receptora związanego z białkiem G_s w mięśniach gładkich oskrzeli.
Uzupełnij rycinę 12.16, aby wykazać, w jaki sposób salbutamol rozkurczy oskrzela.


Salbutamol
Receptor β2- -adrenergiczny
Receptor związany z białkiem Gs
Aktywacja enzymu: .....
Wtórny przekaźnik: .....
Aktywacja enzymu PKA przez wtórny przekaźnik
PKA fosforyluje enzym ....., a w ten sposób hamuje go. Brak aktywności tego enzymu prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich

Rycina 12.16. Agonista receptora β_2-adrenergicznego – wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału.

ZADANIE 26.

Aktywacja szlaków sygnalizacyjnych po pobudzeniu receptora związanego z białkiem G_q w mięśniach gładkich.

Kobieta, 32 lata, stosuje fenylefrynę miejscowo w celu obkurczenia naczyń krwionośnych. Fenylefryna jest agonistą receptora związanego z białkiem G_q w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych.

Uzupełnij rycinę 12.17, aby wykazać, w jaki sposób fenylefryna obkurczy naczynia krwionośne.

Fenylefryna
Receptor α_1- -adrenergiczny
Receptor związany z białkiem G_q
Aktywacja enzymu: .....
Wtórny przekaźnik: .....
Wtórny przekaźnik otwiera .....
..... łączy się z kalmoduliną i pobudzają enzym ....., który fosforyluje lekkie łańcuchy miozyny, co prowadzi do skurczu naczyń krwionośnych

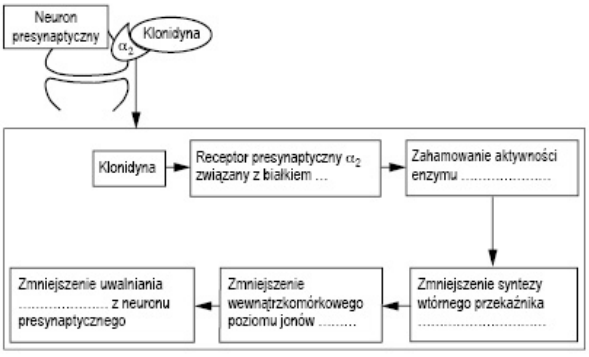
Rycina 12.17. Agonista receptora α_1-adrenergicznego – wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału.

ZADANIE 27.

Aktywacja szlaków sygnalizacyjnych po pobudzeniu receptora związanego z białkiem G_i.

Kobieta, 55 lat, stosuje klonidynę w nadciśnieniu tętniczym. Klonidyna jest agonistą receptora związanego z białkiem G_i w błonie presynaptycznej neuronów.

Uzupełnij rycinę 12.18, aby wykazać, w jaki sposób klonidyna obniża ciśnienie tętnicze.



Rycina 12.18. Agonista receptora α_2-adrenergicznego – wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału

ZADANIE 28.

Interakcja farmakodynamiczna.

Mężczyzna, 74 lata, chorujący na POChP otrzymał w aptece lek do stosowania w inhalacji (*Berodual*), który zawiera dwie substancje czynne. Rycina 12.19 przedstawia komórkę mięśnia gładkiego w oskrzelach oraz kaskadę zdarzeń w komórce uruchamianą przez zastosowanie tego leku. Uzupełnij boczne kolumny w tabeli na rycinie 12.19.

Rycina 12.19. Wewnątrzkomórkowe efekty działania leku *Berodual* – przykład interakcji farmakodymicznej.

a. *Nazwij receptor R1 i R2.*

b. *Jakie są skutki pobudzenia tych receptorów w komórce mięśni gładkich oskrzeli?*

c. *Jakie substancje czynne są zawarte w leku Berodual – czy są one agonistami, czy antagonistami receptorów R1 i R2?*

d. *Jakie są efekty działania wymienionych substancji czynnych?*

ZADANIE 29.

Udział ligandów i receptorów we wstrząsie anafilaktycznym.

We wstrząsie anafilaktycznym stosowane są leki będące agonistami lub antagonistami określonych receptorów.
Wymień leki, które są stosowane we wstrząsie anafilaktycznym, i określ, w jaki sposób i przez jakie receptory działają owe leki. Uzupełnij tabelę 12.18.

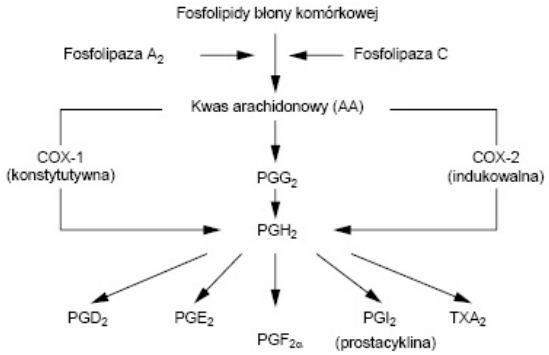
Tabela 12.18. Działania receptorowe leków stosowanych w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego.

	Nazwa receptora	**Zastosowany lek**	**Miejsce działania leku (lokalizacja receptora)**
Agonista dla receptora GPCR			
Agonista dla receptora wewnątrzkomórkowego			
Antagonista kompetycyjny dla receptora GPCR			

ZADANIE 30.

Efekt działania leku będącego agonistą lub antagonistą.

Kwas arachidonowy (AA), 20-węglowy nienasycony kwas tłuszczowy, jest prekursorem dla rodziny mediatorów lipidowych – eikozanoidów. Eikozanoidy są obecne w wielu różnych tkankach, przypisuje się im szereg funkcji. Prekursorem eikozanoidów jest kwas arachidonowy uwalniany z fosfolipidów błon komórkowych (ryc. 12.20).



Rycina 12.20. Schemat przemian kwasu arachidonowego (AA). [Na podstawie: Urade, 2008].

Uzupełnij tabelę 12.19, wpisując, w jaki sposób działa na podany receptor lek, aby mógł być zastosowany w wymienionym wskazaniu.

Tabela 12.19. Leki działające poprzez receptory dla prostaglandyn.

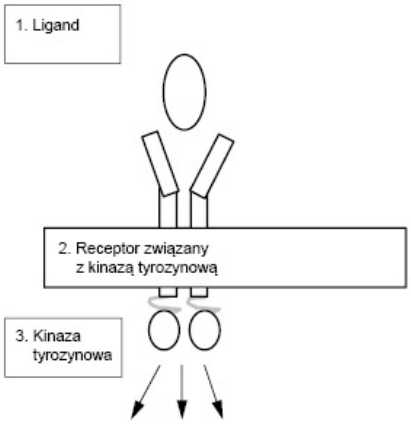
Pochodne PGG	Przykładowe miejsce ich występowania i efekt	Receptor	Przykład leku działającego przez podany receptor	Oddziaływanieleku na receptor(wstaw określenieagonista/antagonista)	Wskazanie
PGI_2 – prostacyklina	Śródbłonek naczyń płucnych – rozszerzenie	IP	Iloprost		Nadciśnienie płucne
PGD_2	Naczynia krwionośne w skórze – rozszerzenie	DP1	Laropiprant		Redukcja uderzeń gorąca
PGE_2	Komórki okładzinowe żołądka – hamowanie wydzielania soku żołądkowego i nasilenie wydzielania śluzu	EP3	Mizoprostol		Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy
PGF_{2a}	Naczynia krwionośne – oko – rozszerzenie	FP	Latanoprost		Jaskra

ZADANIE 31.

Receptory związane z kinazą tyrozynową.

Czynniki wzrostu, tj. EGF, VEGF, cytokiny – działają poprzez receptor związany z enzymem, np. kinazą tyrozynową (ryc. 12.21), dlatego leki hamujące aktywność tego typu czynników mogą wpływać na pewne elementy aktywacji takiego receptora. Leki mogą:

1. łączyć się z endogennym ligandem i go hamować;
2. wiązać się z receptorem i blokować jego aktywność;
3. hamować aktywność kinazy tyrozynowej.



Rycina 12.21. Budowa receptora związanego z kinazą tyrozynową.

Tabela 12.20. Przykłady leków działających poprzez receptor związany z kinazą tyrozynową.

Opis leku	1	2	3
Trastuzumab stosowany u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi			
Imatynib stosowany w leczeniu białaczki limfoblastycznej u osób z chromosomem Philadelphia			
Cetuksymab stosowany u pacjentów z rakiem jelita grubego, wykazujących ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)			
Ranibizumab stosowany w leczeniu neowaskularnej postaci AMD (zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem)			
Aflibercept stosowany w leczeniu neowaskularnej postaci AMD. Lek posiada małe fragmenty receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2			
Sorafenib stosowany np. w leczeniu raka wątrobowokomórkowego			

AMD – *Age-related Macular Degeneration*

W jaki sposób leki wymienione w tabeli 12.20 hamują aktywność receptora związanego z kinazą białkową?
Wpisz „+", jeśli lek działa w podany sposób.

ZADANIE 32.

Zastosowanie ligandów receptorów wewnątrzkomórkowych jako leków.

W zespole poradni specjalistycznych pewnego dnia przepisano pacjentom następujące leki:
Eplerenon
Etynyloestradiol
Flutamid

Fulwestrant
Izotretynoina
Prednizon
Takalacytol
Undekanonian testosteronu
Wszystkie te leki są ligandami (agonistami lub antagonistami) receptorów wewnątrzkomórkowych.
Uzupełnij tabelę 12.21 z informacjami o tych lekach – przyporządkuj lek do receptora, na który działa, i określ, czy jest jego agonistą, czy antagonistą.

Tabela 12.21. Leki o działaniu agonistycznym/antagonistycznym na receptory – przykłady.

Receptor	Lek	Agonista//antagonista	Zastosowanie
Receptor androgenowy			Rak prostaty
			Hipogonadyzm
Receptor estrogenowy			Rak piersi
			Zapobieganie ciąży
Receptor dla kwasu retinowego			Trądzik
Receptor kortykosteroidowy			Reumatoidalne zapalenie stawów
Receptor mineralokortykoidowy			Niewydolność serca
Receptor witaminy D			Łuszczyca

Rozdział 13

ENZYM JAKO PUNKT UCHWYTU LEKU

ZADANIE 1.

Określenie punktów uchwytu wybranych leków i ich sposobu działania.

W aptece każdego dnia farmaceuta wydaje leki będące agonistami/antagonistami receptorów lub induktorami/inhibitorami enzymów.

a. *Poniżej przedstawiono kilka często wydawanych w aptece leków. Przyporządkuj je do określonego miejsca w tabeli 13.1, czyli określ ich punkt uchwytu i mechanizm działania.*

Tabela 13.1. Przykładowe punkty uchwytu dla działania leków.

Punkt uchwytu	Sposób działania leku	Leki
Receptor	Agonista	
	Antagonista	
Enzym	Induktor	
	Inhibitor	

Acenokumarol
Celiprolol
Fenylefryna
Formoterol
Klonidyna
Metoklopramid
Neostygmina
Syldenafil
Tiotropium

b. *W której rubryce jest najmniej leków? Co Ci to mówi o działaniu leków na ten punkt uchwytu i w ten sposób? Podaj przykład leku, który pasowałby do tej rubryki.*

ZADANIE 2.

Przykłady enzymów, które są punktami uchwytu dla leków.

Receptory pełnią ważną rolę w przekazywaniu sygnałów wewnątrz organizmu. Inna, ważna dla funkcjonowania organizmu grupa

cząsteczek to enzymy odpowiedzialne za przeprowadzanie reakcji biochemicznych. One również stanowią punkt uchwytu dla wielu leków. Podczas konferencji naukowej dla lekarzy różnych specjalności trzech kolegów – kardiolog, ortopeda i okulista – rozmawiając o lekach, które zalecają swoim pacjentom, doszło do wniosku, że często zapisują leki modyfikujące czynność enzymów.

Przyjrzyj się lekom zapisywanym przez tych lekarzy i dopasuj leki z rozsypanki do enzymów, które są ich punktami uchwytu. Uzupełnij puste miejsca w tabeli 13.2.

Tabela 13.2. Przykładowe punkty uchwytu dla działania leków.

Punkt uchwytu leku	Przykład leku	Efekt działania leku
Enzym – …		Synteza nieprawidłowych czynników krzepnięcia krwi
Enzym – …		Brak przekształcenia protrombiny w trombinę
Enzym – …… w płytkach krwi		
Enzym – …		Zahamowanie syntezy cholesterolu
Anhydraza węglanowa w kanaliku bliższym nefronu		
Anhydraza węglanowa w ciele rzęskowym		

Acetazolamid

Atorwastatyna

Dorzolamid

Kwas acetylosalicylowy

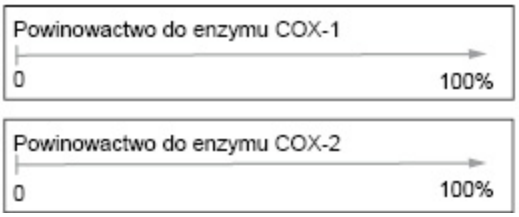
Rywaroksaban

Warfaryna

ZADANIE 3.

Cyklooksygenaza jako punkt uchwytu leków.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są inhibitorami cyklooksygenaz (COX), enzymów uczestniczących w wytwarzaniu niektórych mediatorów zapalenia. Enzymy COX występują w dwóch podstawowych izoformach COX-1 i COX-2. Przyjmuje się, że blokada COX-2 jest bardziej istotna w redukcji zapalenia niż COX-1. Dlatego NLPZ szereguje się w zależności od stopnia powinowactwa do COX-2 względem powinowactwa do COX-1 (czyli selektywności w stosunku do COX-2). Na rycinie 13.1 uszereguj wymienione poniżej NLPZ. Możesz posłużyć się dostępnymi bazami danych, np. https://www.guidetopharmacology.org/.



Rycina 13.1. Powinowactwo leków z grupy NLPZ do enzymów COX-1 i COX-2.

Celekoksyb

Diklofenak

Ibuprofen

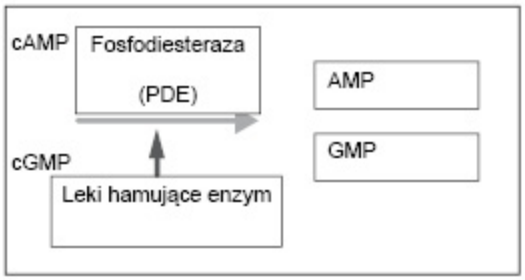
Kwas acetylosalicylowy

Meloksykam

ZADANIE 4.

Fosfodiesteraza jako punkt uchwytu dla leków.

Pewne podobieństwo do cAMP wykazuje cGMP. Oba związki powstają przy udziale cyklaz i oba są rozkładane przez fosfodiesterazy (PDE). W organizmie człowieka wyróżnia się kilkanaście fosfodiesteraz, wśród nich PDE 3 i 4 rozkładające cAMP oraz PDE 5 rozkładającą cGMP. Wymienione fosfodiesterazy, czyli enzymy, są punktem uchwytu dla leków o różnym zastosowaniu. Leki, hamując enzym, zwiększają poziom wtórnego przekaźnika (ryc. 13.2).

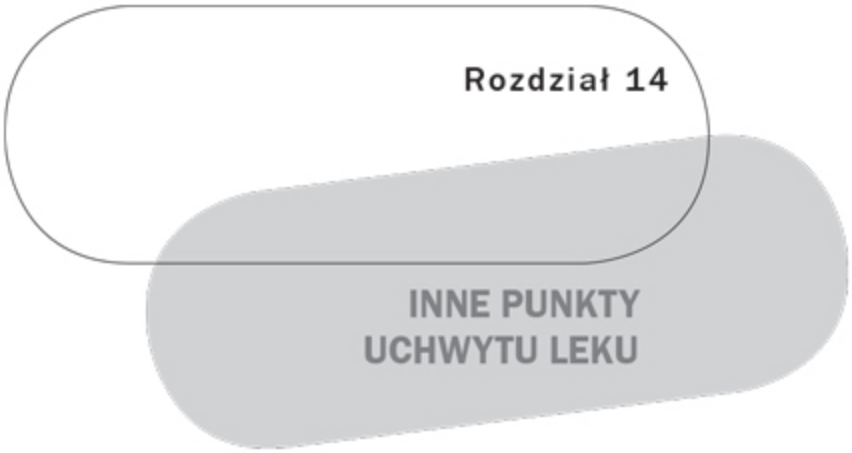


Rycina 13.2. Szlak sygnałowy fosfodiesterazy.

Uzupełnij tabelę 13.3, wpisując nazwę leku, który hamuje fosfodiesterazę określonego typu, i efekt działania tego leku.

Tabela 13.3. Wpływ leków na aktywność wybranych typów fosfodiesterazy.

Typ fosfodiesterazy	Miejsce jej występowania	Lek	Efekt
PDE1	Mózg		
PDE3	Mięsień sercowy		
PDE4	Oskrzela		
PDE3/4	Oskrzela		
PDE5	Ciała jamiste		
PDE5	Naczynia krwionośne		
PDE10	Prążkowie		



ZADANIE 1.

Związki nieorganiczne jako punkt uchwytu dla leków.

Nie wszystkie leki mają jednak swój punkt uchwytu w formie białka (receptor, enzym itp.). Niektóre łączą się bezpośrednio ze związkiem nieorganicznym lub organicznym.

Połącz leki (tab. 14.1) z punktem uchwytu (tab. 14.2) i wpisz w tabelę 14.3. Jeśli znasz inny przykład, dopisz go w tabelach.

Tabela 14.1. Przykłady leków.

Lp.	Leki
1	Deferoksamina
2	Kolesewelam
3	Węgiel leczniczy
4	Wodorotlenek glinu
5	Wodorotlenek magnezu
6	

Tabela 14.2. Przykładowe punkty uchwytu.

Lp.	Punkt uchwytu
A	Kwasy żółciowe
B	Proton
C	Toksyny
D	Woda
E	Żelazo
F	

Tabela 14.3.

A	B	C	D	E	F

ZADANIE 2.

Wiązanie leku/toksyny jako sposób działania antidotum.

Leki wiążące się bezpośrednio ze związkami organicznymi i nieorganicznymi są często wykorzystywane w leczeniu zatruć.

Dopisz w tabeli 14.4, w leczeniu jakiego zatrucia wykorzystywany jest dany lek.

Tabela 14.4. Przykładowe leki/trucizny i ich antidota.

Antidotum	Trucizna/lek
Siarczan protaminy	
Przeciwciało przeciwko digoksynie	
Węgiel	
Deferoksamina	
Dimerkaprol	
Penicylamina	
Sukcymer	
EDTA	

ZADANIE 3.

Inne punkty uchwytu dla leków.

Działanie na receptory czy enzymy jest bardzo częstym, lecz nie jedynym, mechanizmem działania leków.

Uzupełnij tabelę 14.5 dotyczącą innych mechanizmów działania leków.

Tabela 14.5. Przykładowe mechanizmy działania leków.

Punkt uchwytu leku	Przykład leku	Efekt działania leku	Wskazanie do stosowania
Kanał sodowy w błonie komórkowej kanalika zbiorczego nefronu (ENaC)*			
Kanał sodowy sterowany potencjałem w neuronach			
Kanał sodowy sterowany potencjałem w błonie komórkowej komórki układu przewodzącego serca			
Kanał wapniowy sterowany potencjałem w błonie komórkowej kardiomiocyta			
Kanał wapniowy sterowany potencjałem w błonie komórkowej komórki mięśniówki gładkiej tętnicy			
Kanał f (prąd I_f) w węźle zatokowym			
Na^+/K^+-ATPaza w błonie komórkowej kardiomiocytów			
H^+/K^+-ATPaza w komórkach okładzinowych żołądka			

* Kanał ten jest otwierany przez bodźce mechaniczne.

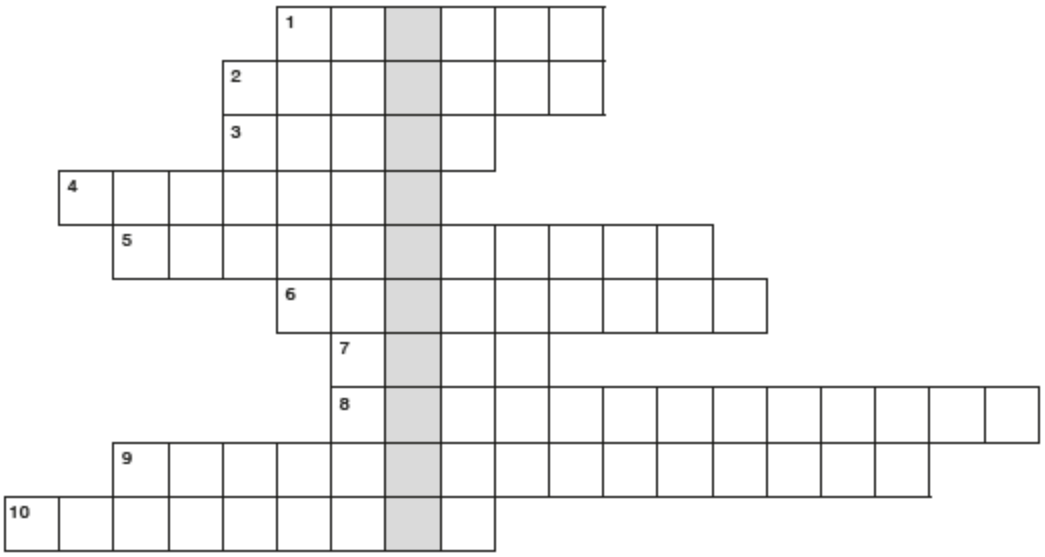
CZĘŚĆ IV

ZADANIA ZBIORCZE

Rozdział 15

KRZYŻÓWKI

Krzyżówka nr 1

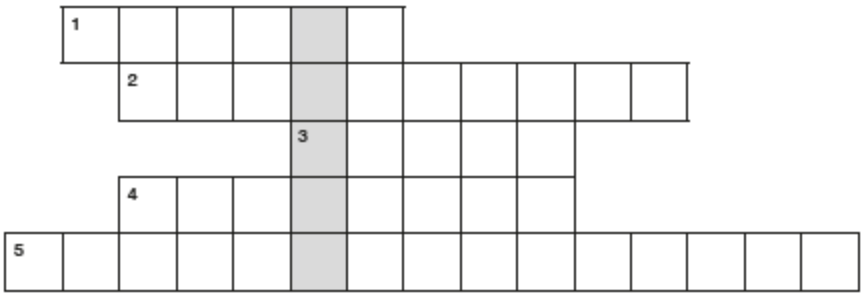


Rozwiązując krzyżówkę, poznasz nazwisko polskiego lekarza, należącego do zespołu Johna Vane'a, który odkrył prostacyklinę. Wraz z zespołem krakowskich lekarzy jako pierwszy zastosował prostacyklinę w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych.

1. Ogólne określenie cząsteczki wiążącej się z receptorem

2. Narząd, w którym odbywa się metabolizm pierwszego przejścia
3. Związek przyspieszający reakcję chemiczną poprzez obniżenie jej energii aktywacji; jeden z punktów uchwytu dla leków
4. Białko, z którym jest sprzężony receptor metabotropowy, mające aktywność GTP-azy
5. Enzym należący do klasy hydrolaz, katalizujący rozkład fosfolipidów
6. Popularny owoc cytrusowy, sok z niego ma zdolność hamowania metabolizmu wielu leków
7. Ogólna nazwa związku, który wprowadzony do roztworu wodnego obniża jego pH; dobrze się wydala w moczu o odczynie zasadowym
8. Polska nazwa iniekcji
9. Dział farmakologii zajmujący się losami leków w organizmie – procesami opisanymi akronimem LADME
10. Lek kardiologiczny, bloker kanałów wapniowych, stosowany także *off-label* jako inhibitor glikoproteiny P

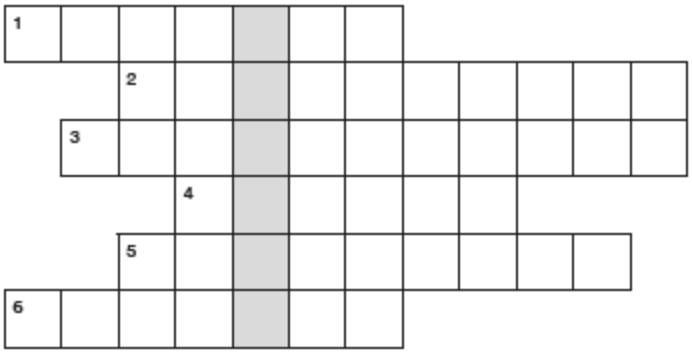
Krzyżówka nr 2



Rozwiązując krzyżówkę, poznasz nazwisko autora polskich podręczników z dziedziny farmakokinetyki i chemii fizycznej.

1. Ogólna nazwa związku chemicznego, który po wprowadzeniu do roztworu wodnego, na skutek dysocjacji z wydzieleniem jonów OH^-, podwyższa pH roztworu; dobrze wydala się w moczu o kwaśnym pH
2. Inaczej biotransformacja, całość procesów biochemicznych określająca przemiany leków w organizmie
3. Parzyste narządy leżące w przestrzeni zaotrzewnowej, pełniące istotną rolę w wydalaniu leków i ich metabolitów z organizmu
4. Cząsteczka (zwykle białko) zlokalizowana w błonie komórkowej lub cytoplazmie, której połączenie z określoną inną substancją (ligandem) rozpoczyna kaskadę przewodzenia sygnału i wyzwala reakcję komórki w odpowiedzi na ligand
5. Dział farmakologii zajmujący się mechanizmami działania leków na organizm

Krzyżówka nr 3

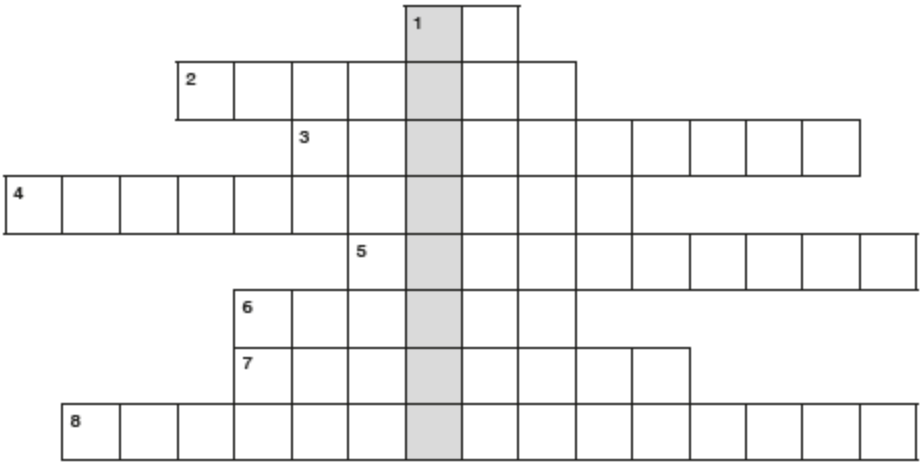


Rozwiązując krzyżówkę, poznasz nazwisko polskiego lekarza, który stworzył koncepcję celowanej farmakoterapii narządowej, autora

podręcznika farmakologii.

1. Część przewodu pokarmowego o kwaśnym pH, w której zachodzi trawienie białek i wchłanianie niektórych leków
2. Proces przechodzenia cząsteczek substancji leczniczej z postaci leku do roztworu w płynach ustrojowych
3. Białko zlokalizowane w błonie komórkowej, które transportuje substancje przez błonę, wykorzystując energię z rozkładu ATP
4. Białko enzymatyczne biorące udział w metabolizmie wielu leków (skrót nazwy)
5. Wchłanianie zwrotne w nerkach
6. Wprowadzenie do organizmu większej ilości płynu w celach leczniczych; wlew

Krzyżówka nr 4

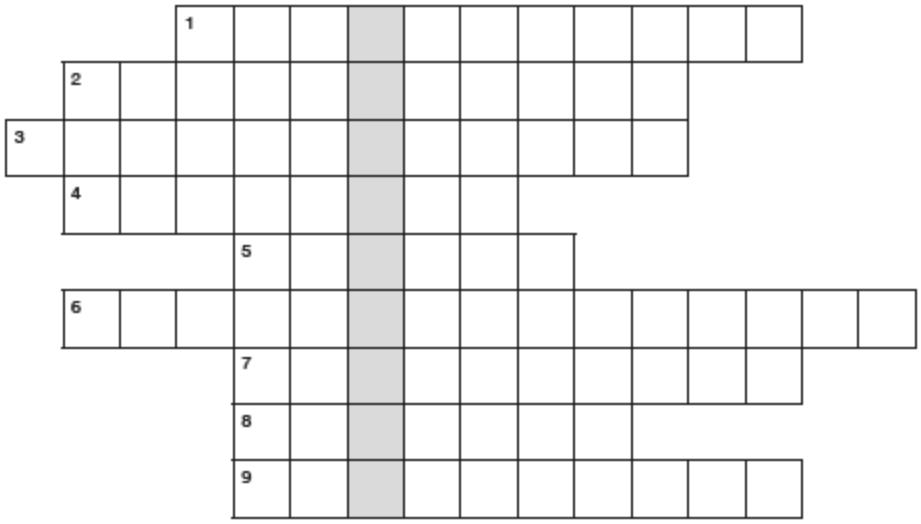


Rozwiązując krzyżówkę, poznasz nazwisko polskiego farmakologa, neurobiologa i biochemika, jednego z najczęściej cytowanych polskich naukowców w dziedzinie nauk medycznych, a także

jednego ze współtwórców Piwnicy pod Baranami. Zajmował się pamięcią, uzależnieniami i chorobami neurodegeneracyjnymi.

1. Jeżeli jej wartość, dla leku X, jest większa niż 100 l, oznacza to, że lek X silnie kumuluje się w tkankach (skrót nazwy)
2. Objętość osocza całkowicie oczyszczonego z leku w jednostce czasu. Znajomość tego parametru pozwala na dostosowanie dawki leku do sytuacji klinicznej
3. Grupa białek uczestniczących w transporcie elektronów w procesie fosforylacji oksydacyjnej. Biorą także udział w metabolizmie wielu leków
4. Proces rozmieszczania leku w organizmie
5. Usuwanie leku z organizmu – obejmuje metabolizm i wydalanie leku
6. Enzym katalizujący reakcję przeniesienia grupy fosforanowej z ATP na cząsteczkę docelową
7. Cząsteczka, która po połączeniu się z receptorem wywołuje w komórce określoną reakcję (posiada powinowactwo do receptora i aktywność wewnętrzną różną od zera)
8. Grupa enzymów katalizujących rozkład cyklicznych nukleotydów; są punktem uchwytu wielu leków, np. drotaweryny, syldenafilu, teofiliny

Krzyżówka nr 5

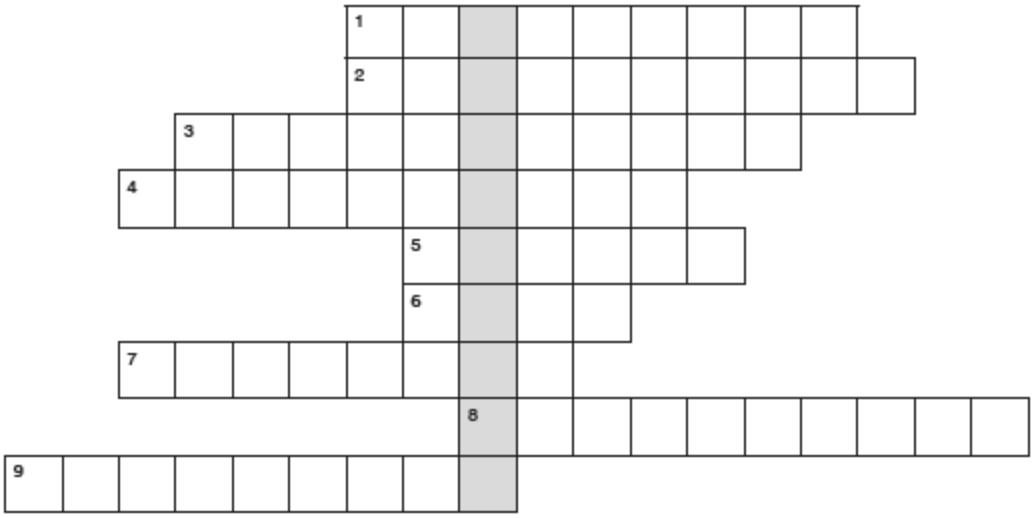


Rozwiązując krzyżówkę, poznasz nazwisko polskiego lekarza, specjalisty w zakresie farmakologii i psychofarmakologii, współautora podręcznika farmakologii dla studentów medycyny i lekarzy.

1. Produkt jednej z reakcji II fazy metabolizmu – pochodna związku łatwo rozpuszczalna w wodzie, która może być wydalona przez nerki
2. Ligand receptora, który ma do niego powinowactwo, ale jest pozbawiony aktywności wewnętrznej
3. Jeden z enzymów uczestniczących w I fazie metabolizmu leków, katalizuje reakcję polegającą na przyłączeniu grup hydroksylowych do cząsteczki leku
4. Związek zwiększający aktywność lub ilość cząsteczek enzymu, np. cytochromu
5. Związek nieaktywny farmakologicznie, który po podaniu pacjentowi ulega w jego organizmie przekształceniu do aktywnego leku

6. Zjawisko zachodzące, gdy dwa leki zawierające tę samą substancję czynną w tej samej dawce i podobnej postaci wykazują porównywalne właściwości farmakokinetyczne
7. Proces rozpadu cząsteczek na jony pod wpływem rozpuszczalnika, np. wody
8. Enzymy syntetyzujące cykliczne nukleotydy (cAMP i cGMP)
9. Bylina, znana także jako ziele świętojańskie, ma działanie m.in. przeciwdepresyjne, jej preparaty zażywane doustnie mogą zmniejszać skuteczność przyjmowanych równocześnie leków

Krzyżówka nr 6

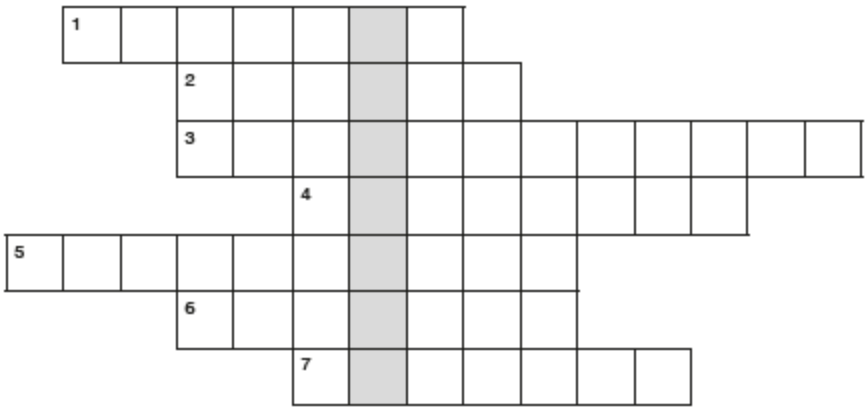


Rozwiązując krzyżówkę, dowiesz się, kto wyizolował morfinę z opium, dając początek skutecznej terapii bólu.

1. Inaczej wchłanianie, czyli przenikanie substancji przez różne powierzchnie

2. Substancja wykorzystywana do określenia zdolności filtracji nerkowej
3. Zespół tkanek, płynów ustrojowych lub narządów, w których lek i jego metabolity rozmieszczone są równomiernie
4. Pochłanianie przez komórki żerne bakterii, wirusów, grzybów lub innych dużych cząstek
5. Laureat Nagrody Nobla z 1948 roku. Swoim wynalazkiem przyczynił się do zatrzymania epidemii tyfusu
6. Pojawia się w niej lek w wyniku procesu wchłaniania
7. Po raz pierwszy zsyntetyzował chemicznie czystą i stabilną postać kwasu acetylosalicylowego
8. Współczynnik … – określa frakcję leku wychwytywaną np. przez wątrobę
9. Jeśli nieodwracalny – trwale modyfikuje czynne miejsca enzymu

Krzyżówka nr 7



Rozwiązując krzyżówkę, dowiesz się, kto jako pierwszy postawił hipotezę o istnieniu receptorów, do których wiążą się leki. Było to

w 1878 roku.

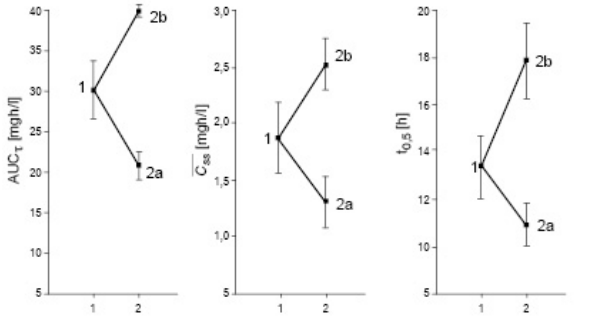
1. Odkrywca białek G – noblista z 1994 roku w dziedzinie fizjologii lub medycyny
2. Związek chemiczny wykazujący powinowactwo do receptora
3. Proces regulowany przez receptory wewnątrzkomórkowe
4. Wykazuje aktywność wewnętrzną po połączeniu się z receptorem
5. Endogenny agonista receptorów adrenergicznych
6. Angielska nazwa właściwości leku określająca jego stężenie potrzebne do uzyskania określonego efektu
7. … adenylanowa – jeden z enzymów kontrolowany przez receptor sprzężony z białkiem G

Rozdział 16

ZADANIA ZBIORCZE

ZADANIE 1.

Grupa pacjentów, w terapii przewlekłej białaczki szpikowej, otrzymywała imatynib w dawce 400 mg na dobę. Po pewnym czasie leczenia imatynibem część z nich rozpoczęła stosowanie, oprócz imatynibu, preparatu zawierającego dziurawiec (z powodu obniżenia nastroju), a pozostali klarytromycynę z powodu zakażenia bakteryjnego. Przedstawione na wykresach na rycinie 16.1 parametry farmakokinetyczne imatynibu określono przed włączeniem dziurawca i klarytromycyny (punkt 1 na wykresach) i po dwóch tygodniach ich stosowania (punkty 2a lub 2b na wykresach).



Punkt 1 – wartości parametrów odnotowane u pacjentów stosujących tylko imatynib.
Punkt 2a – wartości parametrów po 2 tygodniach przyjmowania imatynibu i preparatu z dziurawcem.
Punkt 2b – wartości parametrów po 2 tygodniach przyjmowania imatynibu i klarytromycyny.

Rycina 16.1. Zmiany parametrów farmakokinetycznych imatynibu pod wpływem klarytromycyny i dziurawca.

a. *Czym można tłumaczyć różnice wartości AUC_T (AUC oznaczone dla przedziału dawkowania τ) w stanie równowagi, średniego stężenia imatynibu w stanie równowagi w przedziale dawkowania C_{ss} i $t_{0,5}$ między punktami 1, 2a i 2b. Jakie ma to znaczenie dla efektywności i bezpieczeństwa terapii imatynibem?*

b. *Których etapów LADME dotyczą przedstawione interakcje lekowe? Wypełnij tabelę 16.1.*

c. *Jakie enzymy/transportery/receptory biorą w nich udział? Wyjaśnij mechanizm w tabeli 16.1.*

Tabela 16.1. Wpływ klarytromycyny i dziurawca na etapy LADME imatynibu.

	L	A	D	M	E
Zaznacz „+", jeśli dotyczy danego etapu					
Podaj nazwę enzymu/transportera/receptora, jeśli bierze udział w mechanizmie interakcji dziurawiec–imatynib					
Podaj nazwę enzymu/transportera/receptora, jeśli bierze udział w mechanizmie interakcji klarytromycyna–imatynib					

d. *Ilokrotnie stosowanie dziurawca i klarytromycyny zmienia średnie osoczowe stężenie imatynibu w stanie stacjonarnym?*

[Zadanie inspirowane pracą: Smith i wsp., 2004].

ZADANIE 2.

Senność wywoływana przez leki jest w pewnym stopniu wynikiem blokowania receptora histaminowego H_1 w OUN. Porównaj powinowactwo leków przeciwpsychotycznych: amisulprydu, klozapiny, kwetiapiny i rysperydonu do receptora H_1 (informacje o pK_i tych leków znajdziesz na stronie: https://www.guidetopharmacology.org/) i na tej podstawie uszereguj te leki w kolejności od najsilniej do najsłabiej wywołującego senność. Pomiń wpływ zwykle stosowanych dawek leków i stopnia przenikania do OUN na efekt sedatywny.

a. *Wypełnij tabelę 16.2 i uzupełnij diagram.*

Tabela 16.2. Zależność powinowactwa leków przeciwpsychotycznych do receptora H_1 a wywoływaniem senności.

Lp.	**Wstaw leki według kolejności od najsilniejszego powinowactwa do receptora H_1 do najsłabszego**	**pK_i**
1		
2		
3		
4		

Lek najsilniej wywołujący senność		>		>		>		Lek najsłabiej wywołujący senność

b. *Sprawdź, czy Twoje wyniki pokrywają się z rzeczywistymi danymi* klinicznymi [patrz rycina 3 w: Leucht i wsp., 2013].

ZADANIE 3.

Mężczyźnie w wieku 40 lat wszczepiono mechaniczną zastawkę mitralną. Po zabiegu rozpoczęto leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną. Terapia tym lekiem musi być monitorowana – dawkowanie leku jest zindywidualizowane, a dawka leku jest dobierana na podstawie kontroli INR (*International Normalized Ratio* – znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny). Docelowy zakres wartości INR u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca wynosi 2,5–3,5 (im wyższa wartość INR, tym silniejsze działanie warfaryny).

Na podstawie ChPL warfaryny i/lub posiadanej wiedzy odpowiedz na następujące pytania:

a. *W jakiej postaci stosowany jest ten lek i jakim etapom LADME podlega jego farmakokinetyka?*

b. *Jeżeli warfaryna podlega wchłanianiu, to gdzie następuje ten proces?*

c. *Podaj nazwę punktu uchwytu warfaryny w organizmie.*

d. *Według ChPL okres półtrwania S-warfaryny wynosi 18–35 godzin, a dla R-warfaryny 20–70 godzin. Z czego wynika duża zmienność osobnicza okresu półtrwania warfaryny w fazie eliminacji?*

e. *Ponieważ leczenie warfaryną u tego pacjenta jest długotrwałe, w trakcie stosowania tego leku zdarzają się różne sytuacje mogące wpływać na skuteczność warfaryny. Uzupełnij tabelę 16.3 o brakujące informacje dotyczące konsekwencji przedstawionych sytuacji.*

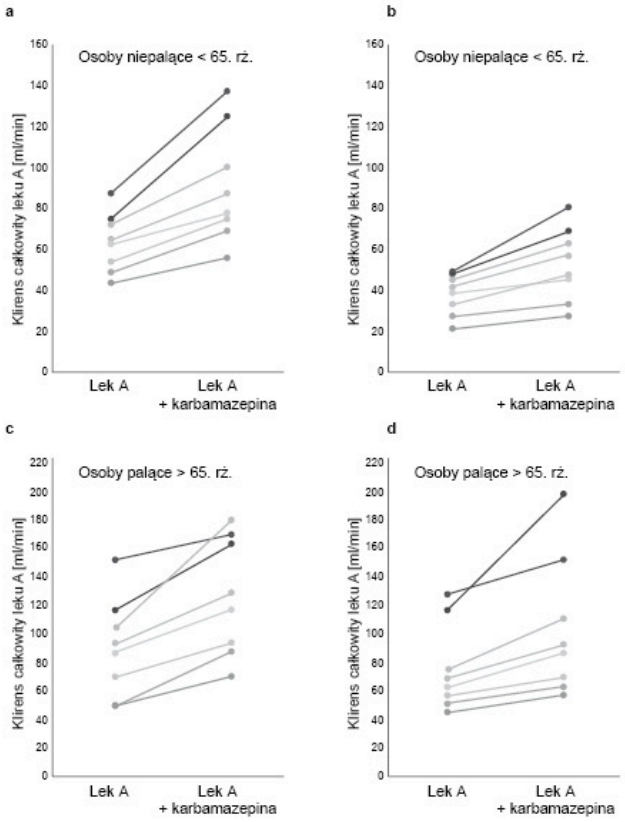
Tabela 16.3. Interakcje warfaryny.

Lek/pokarm/stanpacjenta	Rodzaj interakcji (farmakokinetyczna//farmakodynamiczna; jeżeli farmakokinetyczna, to na którym etapie LADME zachodzi)	Mechanizminterakcji	Wpływ na INR
Pacjent ma grzybicę skóry i stosuje doustnie flukonazol zapisany mu przez dermatologa			
Pacjent ma bakteryjną infekcję dróg oddechowych i stosuje doustnie klarytromycynę zapisaną mu przez lekarza POZ			
Pacjent ma od tygodnia biegunkę			
Pacjent, korzystając z sezonu na brukselkę, zjada duże ilości tego warzywa			
Pacjent w ramach kuracji odchudzającej pije herbatkę ziołową zawierającą senes i korę kruszyny			
Pacjent z powodu bólu zęba stosuje ibuprofen w dawce dobowej 1,6 g			
Pacjent z powodu bólu zęba stosuje kwas acetylosalicylowy w dawce dobowej 3 g			
Pacjent z powodu grzybicy jamy ustnej stosuje miejscowo mykonazol (zgodnie z ulotką połyka żel)			
Pacjent z powodu pogorszenia nastroju stosuje samoleczenie doustnym preparatem ziołowym z dziurawcem			

Pacjent z powodu wystąpienia rumienia wędrującego po ukąszeniu przez kleszcza jest leczony doksycykliną			

ZADANIE 4.

Na wykresach na rycinie 16.2a–d przedstawiono zmiany klirensu pewnego leku A w różnych grupach pacjentów, zróżnicowanych pod względem wieku i statusu palenia. Wydolność narządów zaangażowanych w eliminację leków jest adekwatna do wieku. Pacjentom po pewnym czasie włączono do terapii również karbamazepinę.



Rycina 16.2a–d. Zmiana klirensu leku A pod wpływem karbamazepiny w zależności od wiek i statusu palenia.

a. *Jaką prawidłowość zauważysz w różnicach między wartościami klirensu całkowitego leku A:*

1. *w grupie osób przed 65. rokiem życia i po jego ukończeniu;*
2. *w grupie palących i niepalących;*
3. *przyjmowanego w monoterapii oraz łącznie z karbamazepiną?*

b. *Wyjaśnij mechanizm interakcji, która zachodzi między lekiem A i karbamazepiną; czym ona skutkuje?*

c. *W jaki sposób włączenie karbamazepiny do terapii powinno wpłynąć na dawkowanie leku A? Oszacuj na podstawie wykresów, ilokrotnie należy obniżyć/podwyższyć dawkę leku A w każdym przypadku a–d u pacjentów rozpoczynających leczenie karbamazepiną, aby zachować niezmienione średnie stężenie stacjonarne leku A.*

d. *Wymień trzy leki, które wpływają na klirens innych leków w podobny sposób jak karbamazepina.*

e. *Podaj trzy przykłady leków, których działanie – podobnie jak leku A – może ulec zmianie u osób stosujących karbamazepinę.*

f. *Podaj trzy przykłady leków, których działanie – podobnie jak leku A – może ulec zmianie u osób palących.*

g. *Podaj trzy przykłady leków, których działanie – podobnie jak leku A – może ulec zmianie u osób w wieku podeszłym.*

h. *Oblicz średni biologiczny okres półtrwania leku A (podawanego w monoterapii, tj. bez karbamezepiny) w grupach pacjentów a–d. Przyjmij, że objętość dystrybucji leku A w każdym przypadku wynosi 6 litrów.*

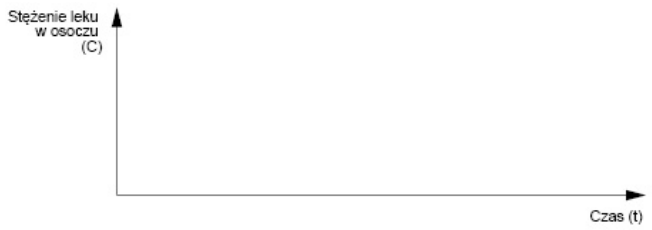
i. *Czy wiek pacjenta i palenie tytoniu powinny być uwzględniane przy określaniu dawkowania leków?*

[Zadanie inspirowane pracą: Crowley i wsp., 1988].

ZADANIE 5.

Mężczyzna, 38 lat, po przeszczepieniu nerki stosuje terapię immunosupresyjną prednizonem, mykofenolanem mofetylu oraz cyklosporyną. W trakcie przyjmowania leków oznaczano stężenie cyklosporyny, które było w zakresie terapeutycznym i wynosiło 155 ng/ml. Następnie pacjent ten został przyjęty do szpitala, gdzie zdiagnozowano u niego gruźlicę kości i stawów i rozpoczęto terapię przeciwgruźliczą z zastosowaniem: izoniazydu, ryfampicyny, pyrazynamidu i etambutolu. Podawanie leków przeciwgruźliczych i innych, a następnie ich stopniowe wycofywanie, powodowało zmiany stężenia cyklosporyny.

a. *Przedstaw kolejne zmiany średniego stężenia cyklosporyny na wykresie zmian stężenia leku w czasie na rycinie 16.3 (zmiany opisane są w punktach b–e).*



Rycina 16.3. Zmiany stężenia cyklosporyny na skutek stosowania różnych leków.

b. Po 3 dniach od włączenia leków przeciwgruźliczych stężenie cyklosporyny spadło z 155 ng/ml do 60 ng/ml.
Zaznacz na wykresie moment włączenia leków przeciwgruźliczych. Zwróć uwagę, z jakim opóźnieniem pojawia się efekt.
Wskaż lek, którego stosowanie było przyczyną spadku stężenia cyklosporyny. Rozważ udział więcej niż jednego mechanizmu interakcji. Jakie mogą być konsekwencje takiego efektu?

c. Po powyższym incydencie zwiększono dawkę cyklosporyny z 200 mg na 300 mg na dobę oraz dodano klarytromycynę w dawce 500 mg 2 razy dziennie i wówczas stężenie cyklosporyny wzrosło do 150 ng/ml.
Zaznacz moment zmiany dawki cyklosporyny i włączenia klarytromycyny.
Jaki udział we wzroście stężenia cyklosporyny miało zwiększenie jej dawki, a jaki dołączenie klarytromycyny?

d. Przez 7 miesięcy pacjent przyjmował wszystkie dotychczas wymienione leki i nie obserwowano dalszych zmian stężenia cyklosporyny. Takich zmian nie zaobserwowano również po odstawieniu pyrazynamidu i izoniazydu. Sześć miesięcy później odstawiono ryfampicynę i etambutol, co spowodowało wzrost stężenia cyklosporyny o 377%, dlatego zredukowano jej dawkę do 100 mg/d.
Zaznacz momenty odstawienia najpierw pyrazynamidu i izoniazydu, a następnie ryfampicyny i etambutolu.
Co spowodowało wzrost stężenia cyklosporyn? Wyjaśnij mechanizm.

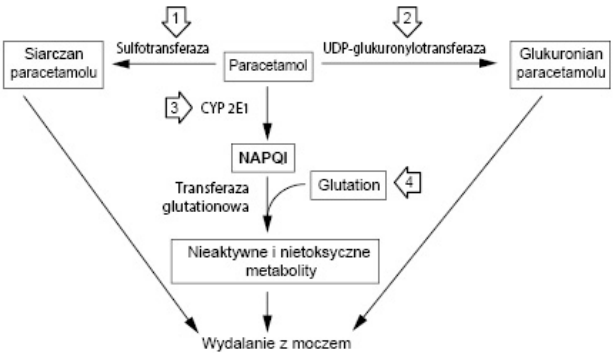
e. Po roku odstawiono klarytromycynę i po 4 dniach stężenie cyklosporyny spadło do 30 ng/ml.

Zaznacz moment odstawienia klarytromycyny. Zwróć uwagę, z jakim opóźnieniem pojawia się efekt.
Wyjaśnij mechanizm zmian zaistniałych po odstawieniu klarytromycyny.
[Zadanie opracowano na podstawie: Perona A. i wsp., 2013].

ZADANIE 6.

Paracetamol podlega różnym procesom w organizmie, główny szlak jego eliminacji to metabolizm wątrobowy i wydalanie metabolitów głównie z moczem (ryc. 16.4). Stwierdzono, że zarówno

paracetamol, jak i jego metabolity znajdują się też w ślinie, a ich stężenie koreluje ze stężeniem w osoczu.



Rycina 16.4. Schemat metabolizmu i wydalania paracetamolu.

a. *Które etapy przemian paracetamolu w wątrobie należą do reakcji I, a które do reakcji II faz metabolizmu?*

b. *Niewydolność wątroby w większym stopniu ogranicza reakcje I aniżeli II fazy metabolizmu. W jaki sposób niewydolność wątroby będzie wpływała na hepatotoksyczność paracetamolu?*

c. *Wskaż czynniki/sytuacje/choroby, które mogłyby nasilić hepatotoksyczność paracetamolu i na którym z zaznaczonych etapów. Spośród związków powstających w metabolizmie paracetamolu hepatotoksyczna jest NAPQI (N-acetylo-p-benzochinoimina).*

Badanie stężenia paracetamolu w ślinie może być wykorzystywane do monitorowania eliminacji paracetamolu u osób, które go przedawkowały oraz do analizowania farmakokinetyki.

W celu zbadania parametrów farmakokinetycznych paracetamolu trzem grupom zdrowych ochotników podawano lek w dawce 1000 mg w różnych postaciach (2 tabletki po 500 mg, 2 czopki doodbytnicze po 500 mg aplikowane jednorazowo i 1 czopek doodbytniczy 1000 mg), a następnie mierzono jego stężenie w ślinie (z wcześniejszych badań wiadomo, że stężenie paracetamolu w ślinie i jego czas półtrwania wykazują korelację ze stężeniem i czasem półtrwania w osoczu). Otrzymano następujące wyniki podane w tabeli 16.4.

Tabela 16.4. Stężenie paracetamolu w ślinie [mg/l].

Czas	1 h	2 h	3 h	4 h	8 h	12 h	24 h
2 tabletki po 500 mg	16	11	7	5	1,5	nie badano	
2 czopki po 500 mg	4,5	6,5	5	4,5	2	1	0,5
1 czopek 1000 mg	0,5	1,5	2,5	3	3	2,5	0,5

a. *Narysuj wykresy zmian stężenia paracetamolu w czasie dla każdego sposobu podania (ryc. 16.5).*

Rycina 16.5. Zmiany stężenia paracetamolu w czasie w zależności od sposobu podania.

b. *Na podstawie wykresów odpowiedz na pytania:*

1. *Który sposób podania zapewnia najszybsze działanie paracetamolu?*
2. *Który sposób podania zapewnia najdłuższe działanie paracetamolu?*
3. *Z czego może wynikać różnica w przebiegu krzywej C(t) dla podania doodbytniczego 1 g paracetamolu w postaci 2 czopków i 1 czopka?*

[Zadanie opracowano na podstawie: Caparrotta i wsp., 2018; Närvänen i wsp., 1998 – w celu uproszczenia wykresów podano przybliżone wartości stężeń paracetamolu].

ZADANIE 7.

Dwóch mężczyzn przyjmuje kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg jako lek antyagregacyjny we wtórnej profilaktyce zawału mięśnia sercowego. Obaj przyjmują ten lek 1 raz dziennie około godziny 7.00 rano.

Mężczyzna A stosuje kwas acetylosalicylowy w tabletkach niemodyfikowanych, z których substancja czynna wchłania się po 15–30 minutach.

Mężczyzna B stosuje kwas acetylosalicylowy w tabletkach dojelitowych, z których substancja czynna wchłania się z opóźnieniem, po 1–1,5 godzinie.

Obaj mężczyźni kupują w aptece ibuprofen z powodu bólów pourazowych i zasięgają rady farmaceuty, czy mogą go stosować, a jeśli tak – to w jaki sposób. Wyobraź sobie, że jesteś farmaceutą i udziel im odpowiednich porad:

a. *Czy Ci mężczyźni mogą przyjmować ibuprofen?*

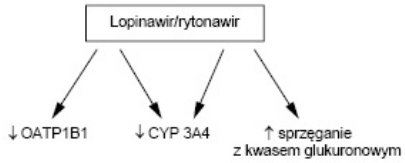
b. *Jeśli tak, to o jakich godzinach powinni go przyjmować – o której godzinie najwcześniej i o której godzinie najpóźniej każdy z nich może zażyć ibuprofen?*

c. *Jakiego rodzaju interakcja zachodzi między ibuprofenem a kwasem acetylosalicylowym?*

[Zadanie opracowano na podstawie: Food and Drug Administration, 2007; Renda i wsp., 2006].

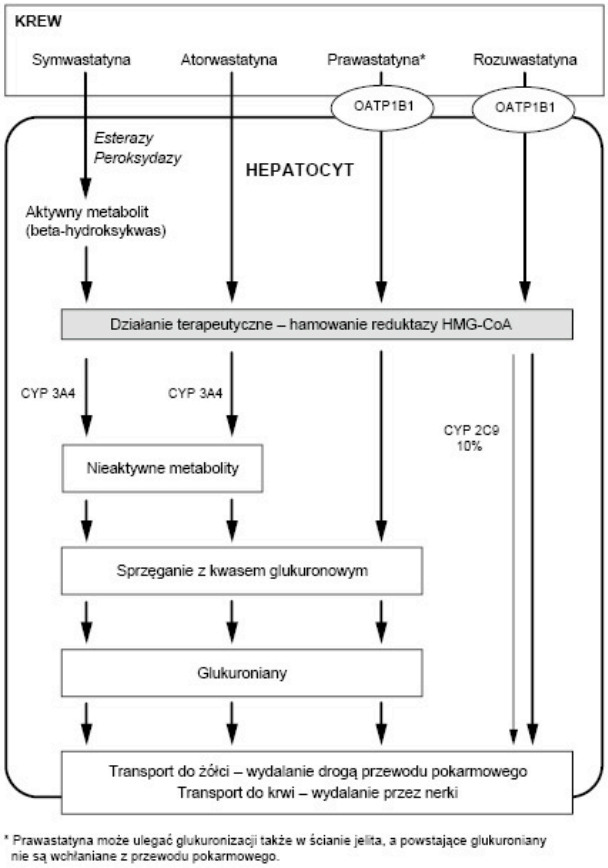
ZADANIE 8.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy, może dochodzić do zwiększenia stężenia lipidów we krwi. Ponadto pacjenci ci często mają współistniejącą z zakażeniem chorobę niedokrwienną serca. W takich przypadkach może zachodzić konieczność podawania im leków obniżających stężenie cholesterolu – statyn.
Często stosowana kombinacja inhibitorów proteazy HIV – lopinawir/rytonawir – wpływa na liczne procesy farmakokinetyczne, którym podlegają inne leki, w tym statyny (ryc. 16.6).



Rycina 16.6. Wpływ inhibitorów proteazy HIV na transportery i procesy metaboliczne.

Przeanalizuj schemat procesów farmakokinetycznych (ryc. 16.7), jakim podlegają statyny w organizmie i odpowiedz na pytania:



Rycina 16.7. Procesy farmakokinetyczne, którym podlegają w organizmie wybrane statyny.

a. *Która(e) ze statyn jest/są podawane w formie proleków?*

b. *Jaka cecha statyn może być odpowiedzialna za to, że atorwastatyna i symwastatyna przechodzą do hepatocytów na drodze dyfuzji biernej, a rozuwastatyna i prawastatyna wymagają obecności transporterów?*

c. *W jaki sposób lopinawir/rytonawir powoduje następujące zmiany AUC wybranych statyn (tab. 16.5)? Na jakich etapach LADME zachodzą te interakcje?*

Tabela 16.5. Wpływ lopinawiru/rytonawiru na AUC wybranych statyn.

Statyna	Zmiana AUC statyny u osób otrzymujących lopinawir/rytonawir
Symwastatyna	↑↑↑ (wzrost ok. 30-krotny)
Atorwastatyna	↑ (wzrost 3–6-krotny)
Rozuwastatyna	↑ (wzrost ok. 5-krotny)
Prawastatyna	↓ (spadek o ok. 50%)

d. *Czy symwastatyna może być bezpiecznie stosowana podczas terapii antyretrowirusowej z zastosowaniem inhibitorów proteazy HIV? Wskaż, którą spośród ww. statyn można stosować względnie bezpiecznie (tj. bez obawy o zwiększenie ryzyka działań niepożądanych) u osób otrzymujących terapię antyretrowirusową?*

e. *Gdzie w organizmie zachodzi terapeutyczne działanie statyn i jaki charakter ma cząsteczka będąca ich punktem uchwytu?*

f. *Czy w przypadku statyn zwiększenie AUC idzie w parze z nasileniem działania terapeutycznego?*

[Zadanie opracowano na podstawie: Egom i Hafeez, 2016; Hu i wsp., 2009; Sirtori, 2014; Wanke, 2003; Zalecenia PTN AIDS, 2018].

ZADANIE 9.

W szpitalu na różnych oddziałach leżą pacjenci przyjmujący metotreksat.

Pacjent 1. Pacjentka, 59 lat, chorująca od 3 lat na reumatoidalne zapalenie stawów, przyjmuje metotreksat **w dawce 15 mg raz w tygodniu**. U kobiety na skutek stosowania metotreksatu wystąpiły działania niepożądane, m.in. owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, niedokrwistość, trombocytopenia.

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych metotreksatu podano kwas foliowy i zalecono przy wypisie stosowanie kwasu foliowego w dawce 5 mg każdego dnia z wyjątkiem dnia przyjmowania metotreksatu.

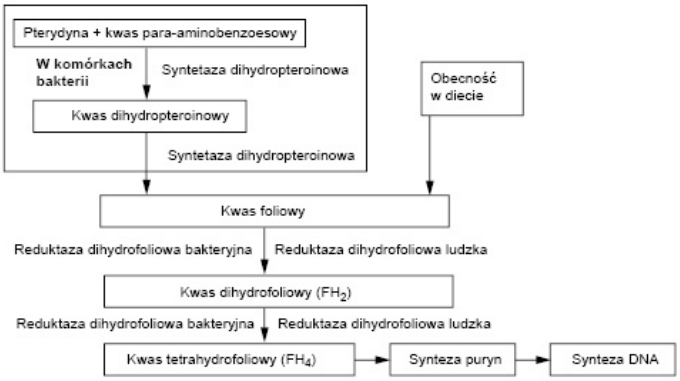
Pacjent 2. Dziewczynka, 12 lat, jest leczona z powodu chłoniaka złośliwego i z tego powodu otrzymuje metotreksat w dużych dawkach, tj. **1 g/m**2 **pc.** (powierzchni ciała). Aby zapobiec

działaniom niepożądanym metotreksatu podano w odpowiedniej dawce i czasie folinian wapnia, czyli sól kwasu folinowego (kwas 5-formyl tetrahydrofoliowy, czyli 5-formylowa pochodna kwasu tetrahydrofoliowego).

Pacjent 3. Kobieta, 68 lat, przyjmuje od 2 lat **10 mg metotreksatu raz w tygodniu** z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Od lekarza rodzinnego otrzymała receptę na kotrimoksazol z powodu infekcji dróg moczowych. Kobieta została przyjęta do szpitala z powodu utraty przytomności w sklepie. Według wywiadu zebranego od córki kobieta kilka razy zemdlała w ciągu ostatniego tygodnia, narzekała na osłabienie. Badania laboratoryjne wykazały pancytopenię.

Metotreksat jest analogiem kwasu foliowego, który hamuje reduktazę kwasu dihydrofoliowego. Lek wiąże się z enzymem około 1000 razy silniej aniżeli kwas foliowy. W surowicy metotreksat wiąże się z białkami w 50%. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, a proces ten jest zależny od zastosowanej dawki i drogi podania. Po podaniu dożylnym, od 80% do 90% dawki wydalone zostaje w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionej. Nie więcej niż 10% dawki wydalane jest z żółcią. Rozpatruje się także możliwość jelitowo-wątrobowego krążenia leku.

a. *Na schemacie (ryc. 16.8) zaznacz miejsce działania metotreksatu, trimetoprimu, sulfametoksazolu oraz kwasu foliowego i folinianu wapnia.*



Rycina 16.8. Schemat syntezy i przemian kwasu foliowego w komórce bakteryjnej i ludzkiej.

b. *Jakiego typu interakcja zachodzi pomiędzy kwasem foliowym oraz folinianem wapnia a metotreksatem?*

1. *Farmakodynamiczna czy farmakokinetyczna (jeśli farmakokinetyczna, to na jakim etapie LADME)?*
2. *Korzystna czy niekorzystna dla pacjenta?*

c. *Jaki cel ma włączenie folinianu wapnia? Dlaczego folinian wapnia, a nie kwas foliowy, jest stosowany podczas terapii przeciwnowotworowej z metotreksatem?*

d. *Jaki będzie efekt podania zbyt dużej dawki kwasu foliowego/folinianu wapnia na skuteczność leczenia metotreksatem?*

Przeanalizuj interakcję u pacjentki 3. pomiędzy metotreksatem a kotrimoksazolem.

> Kotrimoksazol zawiera dwa składniki przeciwbakteryjne: sulfametoksazol (SMZ) oraz trimetoprim (TMP). Wiązanie z białkami osocza osiąga 66% dla SMZ i 37% dla TMP. Obie substancje, jak również ich metabolity, są prawie całkowicie wydalane przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego, powodując, że stężenie w moczu obu substancji czynnych jest znacznie wyższe niż we krwi. Około $^{2}/_{3}$ dawki TMP i $^{1}/_{4}$ dawki SMZ są wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Całkowity klirens TMP w osoczu wynosi 1,9 ml/kg mc./min. Całkowity klirens SMZ w osoczu wynosi 0,32 ml/kg mc.//min. Niewielka ilość każdej substancji jest wydalana z kałem.

a. *Który składnik kotrimoksazolu może wpływać na reakcje zachodzące w komórce ludzkiej?*

b. *Na czym może polegać interakcja farmakodynamiczna pomiędzy kotrimoksazolem a metotreksatem?*

c. *W przypadku stosowania kotrimoksazolu z metotreksatem zaobserwowano znaczny wzrost stężenia metotreksatu. Czy ten wzrost może być skutkiem powyżej omawianej interakcji farmakodynamicznej, czy też należy rozpatrywać inny rodzaj interakcji? Z czego wynika wzrost stężenia metotreksatu po podaniu kotrimoksazolu?*

d. *Pacjentom otrzymującym terapię metotreksatem zaleca się unikanie przyjmowania leków z grupy NLPZ. Dlaczego? Czy mechanizm tej interakcji może być podobny jak w przypadku stosowania kotrimoksazolu?*

[Zadanie opracowano na podstawie: Al-Quteimat i Al-Badaineh, 2014; Cudmore i wsp., 2014; Hamid i wsp., 2018; Inoue i Yuasa, 2014; Swierkot i Szechiński, 2006].

ZADANIE 10.

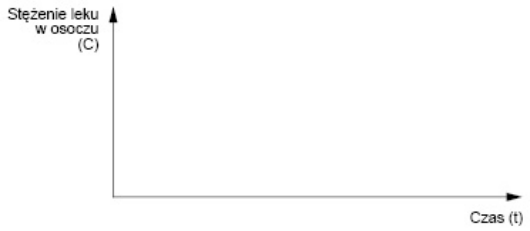
Dwóm pacjentom przebywającym na oddziale pulmonologicznym podano antybiotyki w związku z zapaleniem płuc o etiologii bakteryjnej. Pacjent A był leczony wankomycyną w dawce jednorazowej 500 mg, podawanej w krótkotrwałym wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę i powtarzanej co 6 godzin, a pacjent B był leczony gentamycyną w dawce jednorazowej 300 mg, podawanej w krótkotrwałym wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę i powtarzanej co 24 godziny.

Dla uproszczenia obliczeń farmakokinetycznych przyjmuje się nieraz założenie, że lek jest podawany w bolusie zamiast w krótkotrwałym wlewie. Czy takie uproszczenie jest zasadne?

Wankomycyna: $t_{0,5}$ = 6 h, Vd = 60 l

Gentamycyna: $t_{0,5}$ = 2,5 h, Vd = 35 l

a. *Dla obu pacjentów oblicz stężenie leków po 1,5 godziny od rozpoczęcia podawania ich pierwszej dawki, przyjmując uproszczony model bolusa oraz rzeczywisty model krótkotrwałego wlewu dożylnego.*
b. *Ponieważ w obliczeniach farmakokinetycznych błąd w szacowaniu stężenia dawki leku lub jego stężenia do ±10% jest dopuszczalny, oblicz, w przypadku którego pacjenta zastosowanie założenia o podaniu bolusa jest zasadne?*
c. *Czy zastępując model krótkotrwałego wlewu dożylnego modelem bolusa, zawyża się czy też zaniża rzeczywiste stężenie leku?*
d. *Narysuj wykresy C(t) modelu bolusa i krótkotrwałego wlewu dożylnego dla zilustrowania problemu (ryc. 16.9).*



Rycina 16.9. Zmiana stężenia leku w czasie.

Wzory

Biologiczny okres półtrwania (kinetyka I rzędu):

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

Dostępność biologiczna (podanie jednorazowe):

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{reszt}$$

gdzie: AUC_{0-t} oznacza pole pod krzywą zmian stężenia leku w czasie t;
AUC_{reszt} oznacza AUC mierzone w czasie od t do ∞

Dostępność biologiczna bezwzględna (biodostępność):

$$\frac{AUC_{0-\infty,\ pozanaczyn.}}{AUC_{0-\infty,\ i.v.}} \times 100\%$$

Dostępność biologiczna względna:

$$\frac{AUC_{0-\infty,\ A}}{AUC_{0-\infty,\ B}} \times 100\%$$

(lek A – badany względem leku B – referencyjnego; leki podane drogą pozanaczyniową)

Klirens całkowity leku:

$$CL_{total} = k_{el} \times V_d \ \text{ i } \ CL_{total} = \frac{D}{AUC_{0-\infty}}$$

gdzie AUC dotyczy jednorazowego podania donaczyniowego z zaniedbywalną fazą dystrybucji

Objętość dystrybucji:

$$V_d = \frac{A}{C} \ \text{ i } \ V_d = \frac{D}{C_0}$$

gdzie A oznacza ilość leku w organizmie w danym momencie

Pole resztkowe:

$$AUC_{reszt} = \frac{C_{ost}}{k_{el}}, \ \text{analogicznie} \ AUC_{0-\infty} = \frac{C_0}{k_{el}}$$

Stała szybkości eliminacji:

$$k_{el} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

Stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym:

$$C_{max,\,ss} = C_0 \times \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \times \tau}}$$

gdzie τ oznacza przedział dawkowania

Stężenie minimalne w stanie stacjonarnym:

$$C_{min,\,ss} = C_0 \times \frac{e^{-k_{el} \times \tau}}{1 - e^{-k_{el} \times \tau}}$$

Stężenie w dowolnym momencie czasowym w fazie eliminacji leku:

$$C = C_0 \times e^{-k_{el} \times t}$$

Stężenie w dowolnym momencie czasowym w trakcie ciągłego podania leku (wlew):

$$C_T = \overline{C_{ss}} \times (1 - e^{-k_{el} \times T})$$

gdzie T oznacza czas trwania wlewu

Średnie stężenie w stanie stacjonarnym:

$$\overline{C_{ss}} = \frac{R_A}{CL_{total}}$$

Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej:

$$eGFR = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{mc.}}{72 \times S_{cr}} \quad \text{(kobiety: } \times 0{,}85)$$

Względna objętość dystrybucji:

$$\Delta = \frac{V_d}{\text{mc.}}$$

Odpowiedzi do zadań obliczeniowych

Rozdział 2

Zadanie 1 str. 13

a. 360 mg/doba; 1620 mg/doba

b. 180 mg/dawka; 810 mg/dawka

c. 1) dawka minimalna: 7,2 ml/doba; 3,6 ml/doba
dawka maksymalna: 32,4 ml/doba; 16,2 ml/doba
2) dawka minimalna: 3,6 ml/dawka; 1,8 ml/dawka
dawka maksymalna: 16,2 ml/dawka; 8,1 ml/dawka

d. dawka minimalna (50 mg/ml): 2 op. ã 60 ml lub 1 op. ã 100 ml
dawka minimalna (100 mg/ml): 1 op. ã 60 ml lub 1 op. ã 100 ml
dawka maksymalna (50 mg/ml): 6 op. ã 60 ml lub 4 op. ã 100 ml
dawka maksymalna (100 mg/ml): 3 op. ã 60 ml lub 2 op. ã 100 ml

Zadanie 2 str. 14

1. lidokaina 0,02 g; adrenalina 0,01 mg

2. lidokaina 0,036 g; adrenalina 0,018 mg

Zadanie 3 str. 14

a. 10 µg/ml; 5 µg/ml

b. 0,04 g; 0,072 g

Zadanie 4 str. 14

a. 80–120 mg

b. 1) 4–6 ml
2) 8–12 ml

c. 3,2–4,8 min

d. 0,08–0,2 ml

e. 0,8–2 ml/min

Zadanie 5 str. 15

0,12 g

Zadanie 6 str. 15

1. 0,1 ml/min (6 ml/h)

2. 0,2 ml/min (12 ml/h)

Zadanie 7 str. 16

Pacjent	Ampułka 10 ml z adrenaliną o stężeniu 1 : 10 000	Ampułka 1 ml z adrenaliną o stężeniu 1 : 1000	Ampułka 1 ml z adrenaliną o stężeniu 0,1%
45-letnia kobieta została przywieziona na SOR z objawami wstrząsu anafilaktycznego po zjedzeniu owoców morza. Lekarz zalecił podanie dożylne	1 ml	0,1 ml	0,1 ml
U 15-letniego chłopaka rozwinął się wstrząs anafilaktyczny po kontakcie z pyłkiem babki lancetowatej podczas gry w piłkę nożną. Lekarz na SOR zaordynował podanie adrenaliny domięśniowo	3–5 ml	0,3–0,5 ml	0,3–0,5 ml
Na SOR przywieziono mężczyznę z wypadku drogowego. Podczas przekazywania pacjenta przez ratowników do szpitala doszło do zatrzymania akcji serca. Lekarz zlecił natychmiast podanie adrenaliny dożylnie	10 ml	1 ml	1 ml

Zadanie 8 str. 17

a. 475 mg

b. 9,5 ml

c. 4,17 ml/min; 83 krople/min

Zadanie 9 str. 17

a. 4 fiolki (3,6 fiolki)

b. 3,6 ml

Zadanie 10 str.18

a. 3 fiolki (2,25 fiolki)

b. 4,5 ml

Zadanie 11 str. 18

a. 400 mg; 600 mg

b. 133,3 mg; 200 mg

c. 1) 100 mg/5 ml: 20 ml/doba; 30 ml/doba200 mg/5 ml: 10 ml/doba; 15 ml/doba

2) 100 mg/5 ml: 6,7 ml/dawka; 10 ml/dawka200 mg/5 ml: 3,3 ml/dawka; 5 ml/dawka

Zadanie 12 str. 18

a. 400 mg

b. 10 ampułek; 5 ampułek

c. co najmniej 400 ml

Zadanie 13 str. 19

14,6–21,9 mg

Zależenie od wybranej dawki:

1 ampułko-strzykawka z 15 mg metotreksatu, lub

1 ampułko-strzykawka z 17,5 mg metotreksatu, lub

1 ampułko-strzykawka z 20 mg metotreksatu, lub

1 ampułko-strzykawka z 22,5 mg metotreksatu

Rozdział 6

Zadanie 15 str. 50

Tabela 6.10 – obliczanie biodostępności dla leku A – 90,25%; B – 66,5%; C – 28,5%; D – 20%

Tabela 6.11

Digoksyna – % podanej doustnie dawki leku, zmetabolizowany w wątrobie = 33,7%

Doksepina – biodostępność = 12,35–42,75%

Morfina – % podanej doustnie dawki leku, zmetabolizowany w wątrobie = 68%

Werapamil – % podanej doustnie dawki leku, zmetabolizowany w wątrobie = 61,5–78%

Zadanie 17 str. 53

48–84 mg; 2) 79,2 mg; 3) 25 mg

Zadanie 18 str. 53

1) 25 mg; 2) 75 mg; 3) 50 mg

Zadanie 19 str. 54

D = 10 mg

Zadanie 20 str. 54

a) 56,2%; b) 68,8%; c) 81,8 – 18,2%

Rozdział 7

Zadanie 5 str. 64

a) 70 i 30%; b) 50 i 50%; c) 20 i 80%

Zadanie 6 str. 66

a) 80%; b) 20 µg/ml

Zadanie 8 str. 66

V_d dla infliksymabu – 3 l; dla amiodaronu 3614 l

Zadanie 9 str. 67

V_d = 30l; Δ = 0,43 l/kg

Zadanie 11 str. 69

D = 4,9 mg

Zadanie 12 str. 70

a) D = 180 mg; b) D = 360 mg

Rozdział 8

Zadanie 11 str. 83

a) Współczynnik ekstrakcji dla leku A – 0,28; dla leku B – 0,67

Rozdział 9

Zadanie 12 str. 98

Pacjent	Cl_{kreat} [ml/min]
AB	83,83
JK	61,25
WL	50,13
GH	48,65
OP	100,71
AW	29,31
GK	54,06

Rozdział 10

Zadanie 1 str. 105

Tabela 10.1

Czas (godz.)	Oblicz frakcję leku **A** eliminowaną w przedziale czasu
1	
2	0,15
3	0,18
4	0,21
5	0,23
6	0,37

Tabela 10.2

Czas (godz.)	Oblicz ilość leku **B** eliminowaną w przedziale czasu (mg)
1	
2	150
3	127,5
4	108,4
5	92,12
6	78,3

Zadanie 4 str. 109

$t_{0,5}$ dla benzylopenicyliny – 0,5 h; dla diazepamu 26,7 h; dla gentamycyny 2,4 h

Zadanie 5 str. 109

0,98 l osocza zostanie oczyszczona z morfiny w ciągu minuty

Zadanie 7 str. 110

a. CL_{total} = 140 ml/min; k_{el} = 0,019 1/h

b. Po 10 dniach CL_{total} = 105 ml/min

Zadanie 8 str. 111

Pacjent X – pH 6,3; Pacjent Y – pH 5; dwukrotnie szybciej

Zadanie 9 str. 111

Przy założeniu, że teofilina ma osiągnąć stężenie 10 mg/l, to:

Pacjent A – t = 19,6 h; Pacjent B – 8 h; Pacjent C – 6,3 h

Zadanie 10 str. 112

b) Przy podaniu jednorazowym 6–8 h; przy podaniu 3 razy na dobę 10–12 h

Zadanie 11 str. 113

Lek	Czas potrzebny do obniżenia stężenia lekudo około 5% stężenia wyjściowego
V	ok. 17 h
X	ok. 43 h
Y	ok. 8 h
Z	ok. 34 h

Zadanie 12 str. 114

Czas potrzebny do całkowitej eliminacji fluoksetyny – 20–25 dni; paroksetyny 96–120 h

Zadanie 13 str. 115

	b) k_{el} [1/h]	d) $t_{0,5}$ [h]	a) CL_{total} [l/h]
P1	0,366	1,9	0,305
P2	0,239	2,9	0,199
P3	0,135	5,1	0,112

V_d = 0,83l

Zadanie 15 str. 116

b) C_0 = 65–75 µg/ml w zależności od odczytu

c) Vd = 11 l; CL_{total} = 1,17 l/h; k_{el} = 0,106 1/h; $t_{0,5}$ = 6,5 h; AUC $_{0-}\infty$ = 641 [µg/mlxh]

Zadanie 16 str. 118

a) C_0 = 60 mg/l; Vd = 20l; CL_{total} = 5,36 l/h; k_{el} = 0,268 1/h; $t_{0,5}$ = 2,6h, AUC $_{0-\infty}$ = 223,9 [µg/mlxh]

c) D = 2000 mg

Zadanie 17 str. 120

a) $t_{0,5}$ dla Decortinu 1,5h, a dla Lodotry 3h

Zadanie 20 str. 122

a) Średnie stężenie w stanie stacjonarnym u Pacjenta A – 26 mg/l; u Pacjenta B – 69,4 mg/l

Zadanie 22 str. 124

a) 12–15 dni

b) 3200 mg

c) 800 mg

Zadanie 23 str. 125

b) A – 0,1 mg/l; B – 1 mg/l

c) 0,289 mg/l

d) A – 0,265 mg/l, TAK; B – 0,377 mg/l, NIE

Zadanie 24 str. 126

b) etap 1 – 5,21 mg/l; etap 2 – 10,02 mg/l; etap 3 – 5,01 mg/l; 1 godz. po rozpoczęciu finalnego wlewu – 5,76 mg/l; stan stacjonarny w trakcie finalnego wlewu – 9,72 mg/l

Zadanie 25 str. 127

b) A – Cmin,ss = Cmax,ss = 7,22 mg/l; B – Cmin,ss = 3,33 mg/l, Cmax,ss = 13,33 mg/l; C – Cmin,ss = 5,00 mg/l, Cmax,ss = 10,00 mg/l

d) Pacjent B – 2 h

e) Pacjent A

Zadanie 26 str. 128

23,9 h

Zadanie 27 str. 128

Dla leku podanego doustnie $AUC_{0-\infty}$ = 490 [µg/mlxh]; biodostępność leku podanego doustnie wynosi ok. 90%, $t_{0,5}$ = 1,1 h

Zadanie 28 str. 131

a. A – 2,4 m^2; B – 1,58 m^2 (od przyjętych na tym etapie wartości będzie zależeć dokładność dalszych wyników)
b. A – 83,2 l; B – 54,8 l
c. A – 21,6 mg/l; B – 15,1 mg/l
d. A – k_{el} = 0,0856 h-1, $t_{0,5}$ = 8,1 h; B – k_{el} = 0,0337 h-1, $t_{0,5}$ = 20,6 h
e. A – 32–40 h; B – 82–103 h
f. A – 758 mg*l-1*h; B – 447 mg*l-1*h
g. A – 8–12 h; B – 24 h
h. A – 950 mg (dla przedziałów dawkowania 8 h); B – 738 mg

Piśmiennictwo

1. Ah-Sing E., Poole T.W., Ioannides C., King L.J.: *Mechanism of the ketoconazole-cyclosporin interaction*. Arch Toxicol. 1990; 64: 511–513.
2. Al-Quteimat O.M., Al-Badaineh M.A.: *Practical issues with high dose methotrexate therapy*. Saudi Pharm J. 2014; 22(4): 385–387.
3. Berezińska M., Wiktorowska-Owczarek A. (red.): *Farmakologia w zadaniach. Receptura i postacie leku*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018.
4. Beringer P.M.: *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*. Wolters Kluwer, 2018.
5. Bodor N., Buchwald P.: *Recent advances in the brain targeting of neuropharmaceuticals by chemical delivery systems*. Adv Drug Deliv Rev. 1999; 36(2–3): 229–254.
6. Caparrotta T.M., Antoine D.J., Dear J.W.: *Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature*. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Feb; 74(2): 147–160.

7. Crowley JJ., Cusack B., Jue SG., Koup JR., Park BK., Vestal RE.: *Aging and drug interactions. II. Effect of phenytoin and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men*. J Pharmacol Exp Ther. 1988; 245(2), 513–523.
8. Cudmore J., Seftel M., Sisler J., Zarychanski R.: *Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur*. Can Fam Physician. 2014; 60(1), 53–56.
9. Czekalski S.: *Cukrzycowa choroba nerek*. W: *Wielka interna. Nefrologia* (red. M. Myśliwiec). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 180–197.
10. Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G., Staab A.: Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. Medpharm Polska, Wrocław 2013.
11. Egom E.E.A., Hafeez H.: *Biochemistry of Statins*. Adv Clin Chem. 2016; https://www.drugbank.ca/drugs/DB00175.
12. Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services: *Concomitant use of ibuprofen and aspirin*. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007; 21(2): 73–74.
13. Funaki T.: *Enterohepatic circulation model for population pharmacokinetic analysis*. J Pharm Pharmacol. 1999; Oct 51(10): 1143–1148.
14. Gajewski P., Szczeklik A.: *Interna Szczeklika 2019*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
15. *Guideline on the investigation of bioequivalence*. European Medicines Agency, London 2010.

16. Hamid M., Lashari B., Ahsan I. i wsp.: *A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole*. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2018; 8(3): 149–151.
17. Haznar D., Garbacz G.: *Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu*. Farm Pol. 2009; 65(10): 749–757.
18. http://leki.urpl.gov.pl/.
19. https://www.gif.gov.pl.
20. https://www.guidetopharmacology.org/.
21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504738/.
22. https://www.npra.gov.my/images/reg-and-noti/PI/scheduled-poison/Alendronate_Tablet.pdf.
23. Hu M., Mak V.W.L., Chu T.T.W. i wsp.: *Pharmacogenetics of HMG-CoA Reductase Inhibitors: Optimizing the Prevention of Coronary Heart Disease*. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2009; 7(1).
24. Inoue K., Yuasa H.: *Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy*. Drug Metab Pharmacokinet. 2014; 29(1): 12–19. doi:10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119.
25. Ivanyuk A., Livio F., Biollaz J., Buclin T.: *Renal Drug Transporters and Drug Interactions*. Clin Pharmacokinet. 2017; Aug 56(8): 825–892.
26. Jaehde U., Radziwill R., Kloft C.: *Farmacja kliniczna*. MedPharm Polska, Wrocław 2014.

27. Kanwar M., Irvin C.B., Frank J.J. i wsp.: *Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution*. Ann Emerg Med. 2010; Apr 55(4): 341–344.
28. KDIGO Board: *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int. 2013; 3: 5–14.
29. Keks N., Hope J., Keogh S.: *Switching and stopping antidepressants*. Aust Prescr. 2016; Jun 39(3): 76–83.
30. Kheloussi S.: *Considerations in the Approach to Appropriate Statin Selection*. US Pharm. 2018; 43(7): 22–26.
31. Korbut R. (red.): *Farmakologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2017.
32. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. i wsp.: *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet. 2013; Sep 14, 382(9896): 951–962.
33. Närvänen T., Halsas M., Smal J., Marvola M.: *Is one paracetamol suppository of 1000 mg bioequivalent with two suppositories of 500 mg*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1998 Apr-Jun; 23(2): 203–206.
34. Orzechowska-Juzwenko K.: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce klinicznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2012.
35. Perona A.A., Sáiz M.G., Tamajón L.P.: *Drug Interactions With Cyclosporine-Rifampicin-Clarithromycin in a Kidney Transplant*

Recipient With Mycobacterium Malmoense. J Med Cases. 2013; 4: 227–229.

36. Piscitelli S.C., Goss T.F., Wilton J.H. i wsp.: *Effects of ranitidine and sucralfate on ketoconazole bioavailability*. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(9): 1765–1771.
37. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. i wsp.: *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Brit J Surg. 1973; 60: 646–649.
38. Renda G., Tacconelli S., Capone M.L. i wsp.: *Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease*. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(3): 264–274.
39. Rovei V., Chanoine F., Strolin Benedetti M.: *Pharmacokinetics of theophylline: a dose-range study*. Br J Clin Pharmacol. 1982; Dec 14(6): 769–778.
40. Sirtori C.R.: *The pharmacology of statins*. Pharmacol Res. 2014 Oct; 88: 3–11.
41. Smith P., Bullock J.M., Booker B.M. i wsp.: *The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate*. Pharmacotherapy. 2004; 24(11): 1508–1514.
42. Sznitowska M., Kaliszan R.: *Biofarmacja*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014.
43. Swierkot J., Szechiński J.: *Methotrexate in rheumatoid arthritis*. Pharmacol Rep. 2006; 58(4): 473–492.

44. Urade M.: *Cyclooxygenase (COX)-2 as a potent molecular target for prevention and therapy of oral cancer*. Jap Dent Scien Review. 2008; 44(1): 57–65.

45. Wanke C.: *Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047, by Fichtenbaum et al*. AIDS. 2003; 17 Suppl 4: S109–110.

46. Yin J., Wang J.: *Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions*. Acta Pharm Sin B. 2016; Sep 6(5): 363–373.

47. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2018.

Przypisy

[1] Interactive Clinical Pharmacology (http://icp.org.nz/) jest narzędziem pełnym prostych animacji pomocnych w nauce farmakologii podstawowej, stworzonym przez pracowników Hitlab NZ oraz Christchurch Hospital, University of Otago, Christchurch, New Zealand.

[2] W celu analizy interakcji możesz posłużyć się aplikacjami do sprawdzania interakcji lekowych, np. Medscape – https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker, Drugs.com – https://www.drugs.com//drug_interactions.html, lub w języku polskim – https://ktomalek.pl/l/interakcje/pomiedzy-lekami.